

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089790-00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:42:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 275

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

04/09/2007

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**
Nombre: **GENENTECH, INC. y ARRAY BIOPHARMA, INC.**
Dirección: 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080 y 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: South San Francisco, Estado de California y Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**
Nombre: **ALICIA LLOREDÁ RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

4 **INVENTOR(ES) (72)**
Nombre: ~~LAIRD, Ellen~~; ~~LYSSIKATOS, Joseph, P.~~; ~~WELCH, Mike~~; ~~GRINA, Jonas~~; ~~HANSEN, Josh~~; ~~NEWHOUSE, Brad~~; ~~OLIVERO, Alan~~ y ~~TOPOLAV, George~~.
Dirección: 2435 Mallard Circle, Longmont, CO 80504; 1720 Eldorado Court, Superior, CO 80027; 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031; 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027; 2331 Steel St. Longmont, CO 80501; 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020; 680 Highland Ave. Half Moon Bay, CA 94019 y 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/003654 Fecha: 02/02/06
Publicación Internacional No. WO 2006/084015 A3 Fecha: 10/08/06

6 **Título (54)** COMPUESTOS INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/04 A61K 31/415 // A61P 35/00 // A61P 31/00
A61P 9/00 // A61P 17/06 // A61P 37/00 // A61P 25/00

8 **Prioridad**
SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud
US 04/02/05 60/650,050

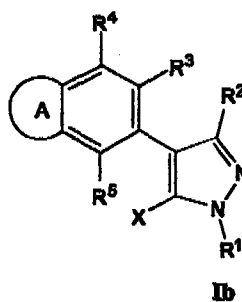
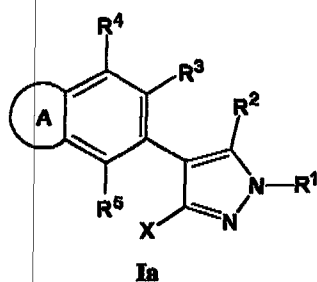
9 **Comprobante de Pago No.** 07-64,685 **Fecha:** 13 de Agosto de 2007

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita de la Autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

6

CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODO FIN

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

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

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

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

OPCIONAL

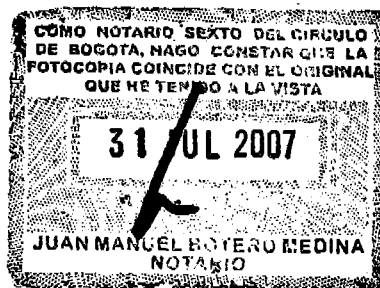
Descripción del documento adjunto

Título o Clase de Documento: Colombia Power

Fecha: 9/13/2005

Número de páginas: 1

Firma diferente de la mencionada anteriormente: *Ninguna*



PODER DE REPRESENTACION LEGAL

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

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

Firma (ilegible)

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

Signatario Corporativo Autorizado.

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

B

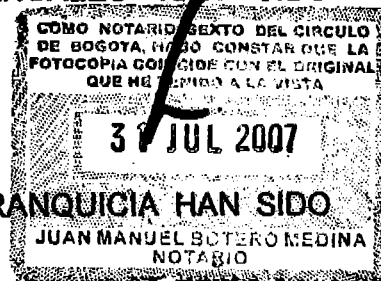
DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

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

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

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



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

Firma (ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: 4212779

FECHA 10-07-05

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

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

**CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
MODIFICADO Y REFORMULADO
DE GENENTECH, INC.**

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

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

ARTÍCULO 1

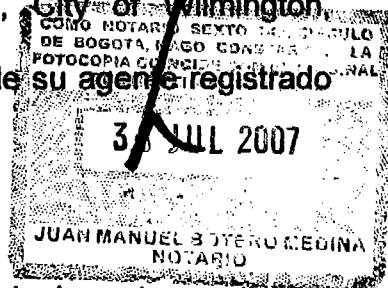
El nombre de la Corporación es: Genentech Inc.

ARTÍCULO 2

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

ARTÍCULO 3

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

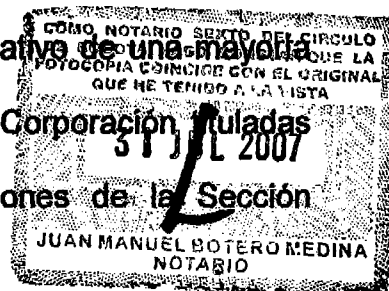


ARTICULO 4

SECCION 4.01. *Capital Accionario.* (a) La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones a ser denominadas respectivamente, acción preferencial y

acción ordinaria. La cantidad total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es de cuatrocientos millones (400.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, valor nominal \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Trescientos millones (300.000.000) se denominarán acciones ordinarias, valor nominal \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria") La Acción Ordinaria de la Corporación, será toda de una clase.

(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones se puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las mismas, entonces circulación) mediante el voto afirmativo de una mayoría con poder de voto de la acciones en circulación de la Corporación, para votar sobre ello, independiente de las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de Ley de Delaware.



SECCION 4.02. *Acción ordinaria.* (a) *Emisión y Consideración.* Cualquiera Acción Ordinaria de tesorería o no emitida, puede emitirse para tal consideración según puede fijarse de acuerdo con la ley aplicable periódicamente por la Junta Directiva.

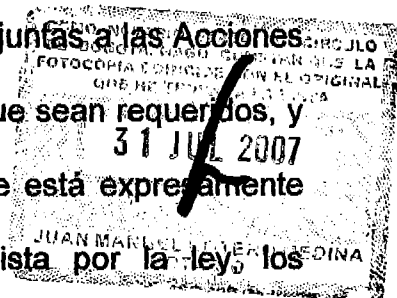
13

(b) *Dividendos*. Sujeto a los derechos de los titulares de las Acciones Preferenciales, los titulares de las Acciones Ordinarias tendrán derecho a recibir, cuando y cómo lo declare la Junta Directiva, de los recursos de la Corporación que por ley están disponibles para éllo, dividendos pagables o en dinero en efectivo, o en propiedades, o en acciones y los titulares de Acciones Preferenciales no tendrán derecho a participar de tales dividendos (a menos que la Junta Directiva lo disponga de otra manera mediante una resolución, estipulando la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCION 4.03. *Acciones Preferenciales*

(a) *Series y Límites de Variaciones entre las Series*. Cualquier acción de tesorería o no emitida de Acciones Preferenciales puede emitirse periódicamente en una o más series para tal consideración, según puede fijarse periódicamente por la Junta Directiva. Antes de la emisión de alguna serie particular de Acciones Preferenciales, se debe registrar un certificado ante la Secretaría de Estado de Delaware manifestando la designación, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones a ser adjuntas a las Acciones Preferenciales de tal serie y cualesquiera otros asuntos que sean requeridos, y la Junta Directiva fijará y determinará; y por la presente está expresamente facultada para fijar y determinar, en la manera prevista por la ley, los pormenores de las acciones de tal serie (en tanto que no sean inconsistentes con las disposiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluido, pero no limitado a lo siguiente:

(i) la designación característica de tal serie y el número de acciones que constituirán la misma, cuya cantidad puede aumentarse (excepto cuando la Junta Directiva lo disponga de otra manera en la creación de la serie).



[Handwritten signature]
12

disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces circulantes) periódicamente mediante acción similar de la Junta Directiva.

(ii) la tasa anual de dividendos pagables sobre acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales tales dividendos serán pagables y la fecha desde cuando los dividendos serán acumulativos; en tal evento la Junta Directiva determinará qué dividendos serán acumulativos;

(iii) si tal serie tendrá derecho a voto, además de los derechos de votación proporcionados por la ley, y si es así, las condiciones de tales derechos a voto;

(iv) si tal serie tendrá privilegios de conversión y, en ese caso, los términos y condiciones de tal conversión, incluido, pero no limitado a, disposiciones para el ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y en tal manera cómo lo determinará la Junta directiva;

(v) si o no, las acciones de tal serie serán redimibles y, en ese caso, los términos y condiciones de tal redención, incluso la fecha o fechas en o después de que ellas sean redimibles, y la cantidad pagable por acción en caso de redención, cuya cantidad puede variar bajo condiciones diferentes y en fechas diferentes de redención;

(vi) si tal serie tendrá un fondo de amortización para la redención o compra de acciones de esa serie y, en ese caso, las condiciones y cantidad de tal fondo de amortización;

(vii) los derechos de las acciones de tal serie en caso de liquidación voluntaria o involuntaria, disolución o liquidación de la Corporación, y los derechos de prioridad relativos, si los hay, de pago de acciones de esa serie; y

(viii) cualesquiera otros derechos relacionados preferencias y limitaciones de tal serie.

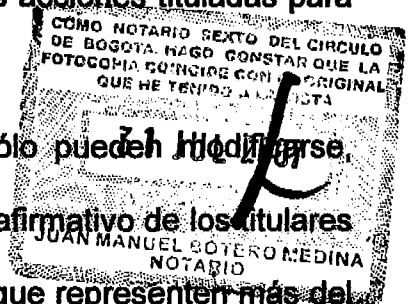
ARTÍCULO 5

SECCIÓN 5.01. *Modificación de los Estatutos por los Directores.* (a.) En apoyo y no en limitación a los poderes conferidos por el estatuto, la Junta Directiva está autorizada expresamente para formular, modificar, corregir, derogar, y rescindir los estatutos de la Corporación, sujeto a las Secciones 5.01(b) y 5.01(c) del presente.

(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, y 5.06, de los estatutos sólo pueden ser modificados, corregidos, derogados, o rescindidos mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultados para votar sobre ello y que representen más del 60% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario titulados para votar sobre ello, y que representen más del 90% de las acciones tituladas para votación sobre las mismas.

SECCIÓN 5.02. *Modificación del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01 (b) de este Certificado de Incorporación sólo puede modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse, mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para Votar sobre ella, que representen más del 60% de



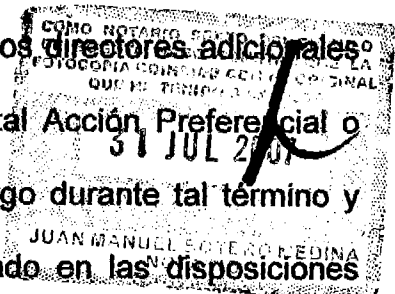
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretes Oficial
Ingles Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

las acciones tituladas para ser votado sobre ello. La sección 5.01 (c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación sólo pueden modificarse, corregirse, derogarse, o rescindirse mediante el voto afirmativo de los titulares de capital accionario facultado para votar sobre ello, que representen más del 90% de las acciones tituladas para ser votado sobre ello.

ARTÍCULO 6

SECCIÓN 6.01 - *Elección de Directores por los Titulares de Acciones Preferenciales.*

Durante cualquier período cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o una o más series de las mismas, votando como una clase, sean titulados para elegir un número específico de directores, por razón de dividendos vencidos u otras disposiciones otorgándoles el derecho para hacerlo, entonces y durante ese periodo de tiempo mientras continúe el derecho (i) el entonces autorizado número de directores se aumentará por tal número especificado de directores, y los titulares de tales Acciones Preferenciales o tal serie de las mismas, votando como una clase, se facultarán para elegir a los directores adicionales previstos, de conformidad con las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie; (ii) cada director adicional desempeñará el cargo durante tal término y tendrá tales poderes de votación como sea expresado en las disposiciones relacionadas con las Acciones Preferenciales o serie; y (iii) cuando los titulares de alguna Acción Preferencial o serie de las mismas son despojados de tales derechos para elegir un número específico de directores, votando como una clase, conforme a las disposiciones de tal Acción Preferencial o serie, los periodos del cargo de todos los directores elegidos por los titulares de Acciones Preferenciales o serie, votando como una clase conforme a tales



ILBA A. ESPAÑOL ESPAÑOL

Traductor e Interprete Oficial

Inglés Español Inglés

Resolución Minjsticia No. 0920

Agosto de 1996

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

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

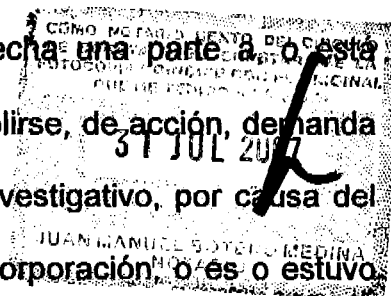
SECCIÓN 6.03. *Eliminación de Cierta obligación Personal de los Directores.* (a.)

Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o ante sus accionistas por los daños y perjuicios por contravención de deberes fiduciarios monetarios como director, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y los herederos, ejecutores o administradores de tal persona)

quién era o es una parte o es amenazada ser hecha una parte o está involucrada en alguna amenaza, pendiente o a cumplirse, de acción, demanda o procedimiento, sea civil, penal, administrativo o investigativo, por causa del hecho que tal persona es o fue un director de la Corporación o es o estuvo

desempeñando un cargo a petición de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fideicomiso u otra empresa, será indemnizada y será exonerada de responsabilidad por la Corporación, hasta el punto máximo permitido por la Ley de Delaware - El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 también incluirá el derecho a ser pagado por la Corporación por los gastos incurridos en relación con cualquiera de tales



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

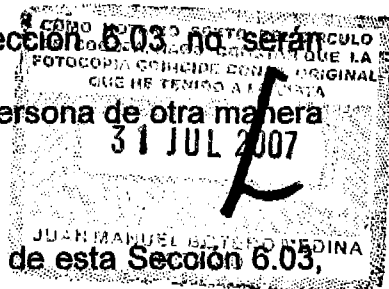
procedimientos, anticipadamente a la disposición final, hasta el máximo punto autorizado por la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferida en esta Sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, mediante la acción de su Junta Directiva, proporcionar la indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta el alcance y hasta tal efecto como lo determine la Junta Directiva que sea apropiado y autorizado por la Ley de Delaware.

(d) La Corporación tendrá la facultad para adquirir y mantener seguros en nombre de cualquier persona que es o fue director, funcionario, empleado o agente, de la Corporación o es o estuvo desempeñando un cargo a petición de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente, de otra corporación, sociedad, empresa conjunta, fiduciaria u otra empresa; contra cualquier gasto, obligación o pérdida, incurrida por tal persona en cualquier capacidad o surgida de su status como tal, la Corporación tuviera o no la facultad para indemnizarlo contra tal obligación bajo la Ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Sección 6.03 no serán excluyentes de cualquier otro derecho el cual cualquier persona de otra manera pudiera tener o adquirir de ahora en adelante.

(f) Ni la modificación, corrección, derogación o rescisión, de esta Sección 6.03, ni la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación o los Estatutos de la Corporación, tampoco, al alcance máximo permitido por la Ley de Delaware, cualquier modificación legal, eliminará o reducirá el efecto de esta Sección 6.03 con respecto de cualesquier actos u omisiones que ocurran antes de tal modificación, corrección, derogación, rescisión, adopción o modificación.



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

19

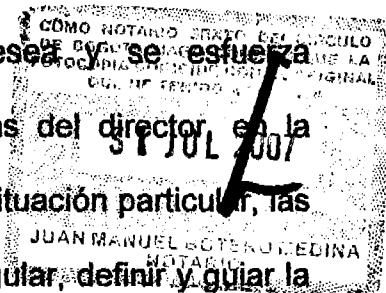
ARTÍCULO 7

SECCION 7.01. *Sección 203 de Ley de Delaware.* La Corporación por el presente, elige no ser regida por la Sección 203 de Ley de Delaware.

ARTÍCULO 8

SECCIÓN 8.01. *Relación con Roche.* En anticipación a que la Corporación deje de ser una subsidiaria totalmente propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se definió en la Sección 8.05) siga siendo accionista de la Corporación, y en anticipación a que la Corporación (como se definió en la sección 8.05) y Roche puedan involucrarse en similares o en las mismas actividades o líneas comerciales y tengan interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus continuas relaciones contractuales, corporativas y comerciales con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades inherentes a cualquier director quien ~~desea~~ **y se esfuerza** plenamente para satisfacer tales obligaciones fiduciarias del director en la determinar el alcance total de tales obligaciones en una situación particular, las disposiciones de este Artículo 8 son expresadas para regular, definir y guiar la conducta de ciertos negocios de la Corporación por cuanto ellos pueden involucrar a Roche y a sus funcionarios y directores, y las facultades, derechos obligaciones y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con las mismas.

SECCIÓN 8.02. *Actividades Comerciales Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc - pueda de otro modo aceptar por escrito.



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

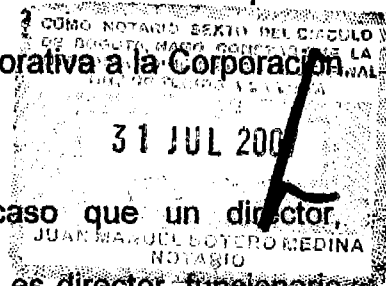
(a) Roche no tendrá una obligación de abstenerse, de comprometerse directa o indirectamente, en las mismas o similares actividades comerciales o líneas comerciales como la Corporación, y

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

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

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

SECCIÓN 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En caso que un director, funcionario o empleado de la Corporación que también es director, funcionario o empleado de Roche, tenga conocimiento de una transacción potencial o material que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (si tal transacción potencial o material es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación), tal director, funcionario o empleado tendrá el privilegio de ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o a Roche, según tal director, funcionario o



ILBARA. ESPAÑOL ESPAÑOL

Traductor e Interpretre Oficial

Inglés Español Inglés

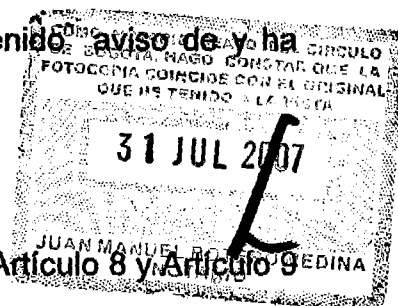
Resolución Minjusticia No. 0920

Agosto de 1996

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

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

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



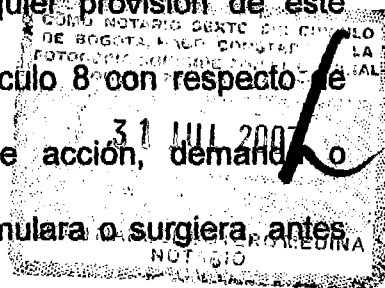
[Handwritten signature]

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

72

Corporación, definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta Sección 8.05) que son las "afiliadas" (como se definió en la Norma 12b-2 bajo las Leyes de la Bolsa de Valores (Securities Exchange) de 1934, (según enmienda) de Roche Holdings. Inc.

SECCIÓN 8.06. *Terminación: Efecto Vinculante.* No obstante algo al contrario en este Certificado de Incorporación, las disposiciones anteriores de este Artículo 8 expirarán en la fecha cuando Roche deje de poseer Acciones Ordinarias que representen por lo menos el 5% del número de acciones circulantes de Acciones Ordinarias de la Corporación y ninguna persona que siendo director o funcionario de la Corporación, sea también director o funcionario de Roche. Tampoco tal expiración, ni la modificación, corrección, cambio o derogación, de cualquier provisión de este Artículo 8, tampoco la adopción de cualquier provisión de este Certificado de Incorporación Enmendado y Reformulado, inconsistente con cualquier provisión de este Artículo 8, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 con respecto a cualquier asunto que ocurra o cualquier causa de acción, demanda o reivindicación que, pero para este Artículo 8, se acumulara o surgiera antes de tal expiración, modificación, corrección, revocación o adopción.



[Signature]

SECCION 8.07. *Artículo 9.* Las disposiciones de este Artículo 8 son adiciones a las disposiciones del Artículo 9.

ARTÍCULO 9

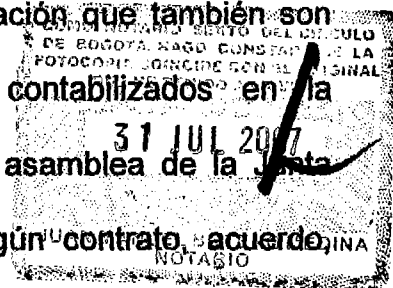
SECCIÓN 9.01. *Acuerdos no Invalidados.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de ellos) entre

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

la Corporación y Roche será inválido, nulo o anulable, solamente por la razón que Roche es una de las partes de ellos o solamente porque algunos directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados con Roche, están presentes en o participan en la asamblea de la Junta Directiva o comité de los mismos, lo cual autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, corrección, modificación o terminación, o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito; pero tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier corrección, modificación o terminación de los mismos) se regirá por las disposiciones de estos Estatutos de la Corporación Modificados y Reformulados, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y alguna otra ley aplicable. Para los propósitos de este Artículo 9, las expresiones la "Corporación" y "Roche" tienen los significados manifestados en la Sección 8.05.

SECCIÓN 9.02. *Quórum*. Los Directores de la Corporación que también son directores o funcionarios de Roche pueden ser contabilizados en la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba algún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo).

Las Acciones Circulantes Ordinarias poseídas por Roche pueden contabilizarse para la determinación de la presencia de un quórum en una asamblea de accionistas que autoriza o aprueba cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o corrección, modificación o terminación del mismo).



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

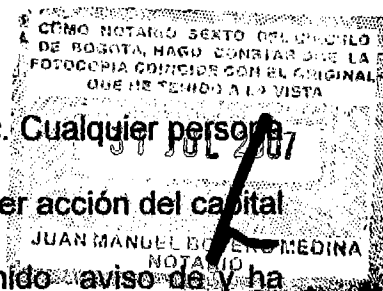
24

SECCIÓN 9.03 - Ninguna Responsabilidad Por Actividades de Buena Fe.

Roche ni cualquier funcionario o director será responsable ante la Corporación o ante los accionistas para la infracción de cualquier deber fiduciario o deber de lealtad o falta para actuar en (o no opuesto a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de cualquier beneficio personal impropio por el hecho de que Roche o algún funcionario o director del mismo, emprende cualquier acción o ejerce algunos derechos o entrega o retiene de buena fe cualquier aprobación en relación con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto sufragado u otra acción tomada por alguna persona que es director, funcionario u otro representante de Roche, cuyo voto es sufragado o tal persona emprende una acción en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho por o un consentimiento de Roche para los efectos de algún acuerdo o contrato.

SECCIÓN 9.04. Consentimiento Implícito de los Accionistas. Cualquier persona

o entidad comprando o adquiriendo algún interés en cualquier acción del capital accionario de la Corporación será considerada que ha tenido aviso de y ha consentido a las disposiciones de este Artículo 9.



SECCIÓN 9.05 - Contratos Protegidos. Para los propósitos de este Artículo 9,

cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o con cualquier corporación, sociedad, empresa conjunta, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posea beneficios (directa o indirectamente) del cincuenta por ciento o más de la acciones votantes en circulación, poder de


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

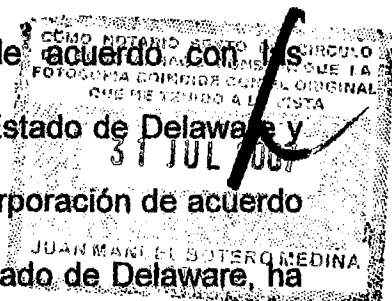
15

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

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

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

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



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

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

28

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIA DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
ARCHIVADO 05:00 PM 05/15/2000
001245251 - 2112549

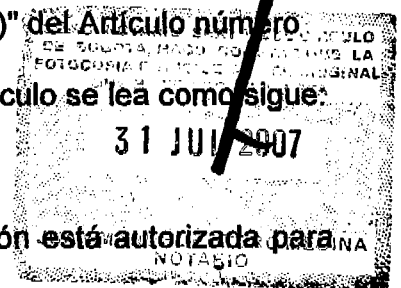
**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

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



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

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
1996

27

20

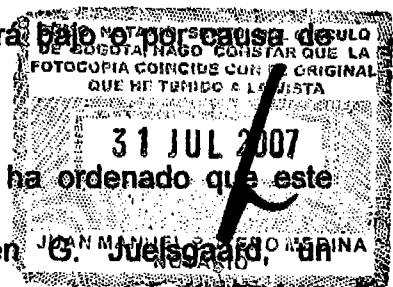
(700.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Seiscientos millones (600.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá ~~por~~ ^{por causa de} dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día quince (15) de Mayo, año 2000.



GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Reautorización Miniusticia No. 0920

(Handwritten signature)

20

32

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIA DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
ARCHIVADO 02:05 PM 05/10/2001
010226224 - 2112549

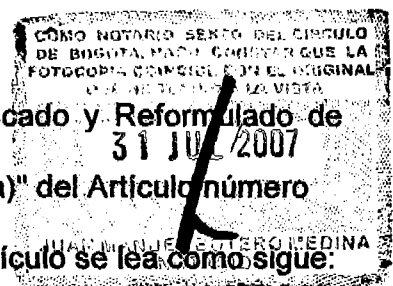
**CERTIFICADO DE MODIFICACION
DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN MODIFICADO Y REFORMULADO**

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y en virtud de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

POR LA PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que en una asamblea de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente las resoluciones expresando una propuesta modificación al Certificado de Incorporación Modificado y Reformulado de dicha corporación, declarando que dicha modificación era aconsejable y convocando una asamblea de los accionistas de dicha corporación para la consideración de ello. La resolución expresando la propuesta modificación es la siguiente:

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



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

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

31

23

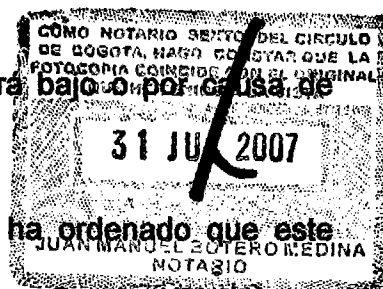
(1.300.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Un mil doscientos millones (1.200.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez (10) de Mayo, año 2001.



GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Ministerial No. 0920

8

5

[Signature]

257

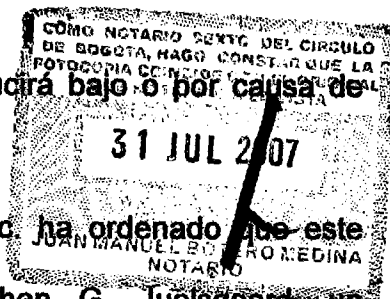
(3.100.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) se denominarán acciones preferenciales, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Tres mil millones (3.000.000.000) se denominarán acciones ordinarias, con un valor nominal de \$0.02 por acción ("Acción Ordinaria"). La Acción Ordinaria de la Corporación será toda de una clase."

SEGUNDO: Que posteriormente, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la asamblea regular de los accionistas de la corporación fue debidamente convocada y notificada de acuerdo con la Sección 222 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware, en cuya asamblea el número necesario de acciones requeridas por los estatutos votó a favor de la modificación.

TERCERO: Que dicha modificación se adoptó debidamente de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley Corporativa General del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de la corporación no se reducirá bajo o por causa de dicha modificación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho Genentech, Inc. ha ordenado que este Certificado de Modificación sea suscrito por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este día diez y seis (16) de Abril, año 2004.



GENENTECH, INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente Senior, Asesor General y Secretario.

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

37

37

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

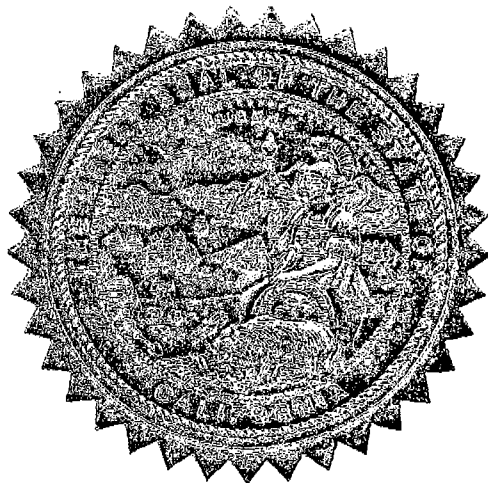
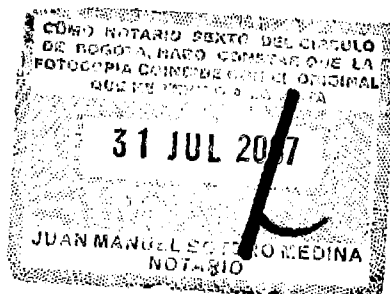
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 3rd day of October 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 258054
9. Seal/Stamp:

10. Signature



Bruce McChesney

Secretary of State



38

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of San Mateo } ss.
On 9/13/2005 before me, Teri Lee, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")
personally appeared Timothy R. Schwartz
Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

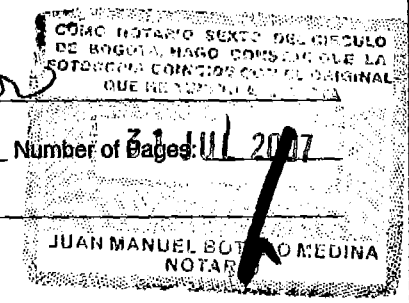
WITNESS my hand and official seal.
Teri Lee
Signature of Notary Public

OPTIONAL
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Colombia Power

Document Date: 9/13/2005



Number of Pages: 11 2007

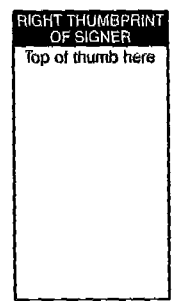
Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

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

Signer Is Representing: _____



FROM : JOSE LLOREDA CAMACHO

PHONE NO. : 6069703

JUL. 14 2005 05:59PM P5

Los abajo firmados,

GENENTECH, INC.

Una sociedad organizada y existente
bajo las leyes del Estado de Delaware
Estados Unidos de America.

con domicilio en

1 DNA way

South San Francisco, CA 94080, USA

The undersigned,

Genentech, Inc

A Corporate organized and existing under the
domiciled at laws od State of Delaware, E.U.A

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que crayeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado a los 13 días de Sep. 2005

Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Section Patent Counsel
Genentech, Inc.
Authorized Corporate Signatory

heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decrees 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, in short, with all such
further powers as may be required; and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this

13 Sept 2005

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

See Attached.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

5. at Dover, Delaware

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

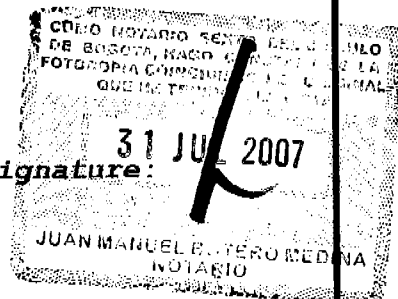
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265282

9. Seal/Stamp:



10. Signature:



Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

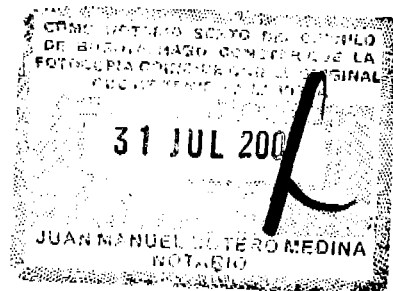
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "GENENTECH, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE SEVENTH DAY OF OCTOBER, A.D. 2005.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "GENENTECH, INC." WAS INCORPORATED ON THE TWENTY-THIRD DAY OF DECEMBER, A.D. 1986.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212779

DATE: 10-07-05

41

47

3

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

5. at Dover, Delaware

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

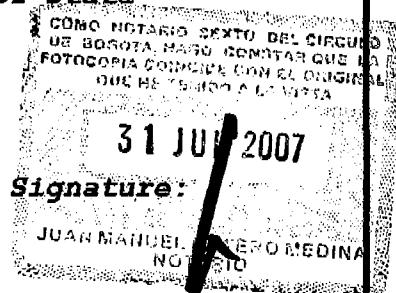
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265283

9. Seal/Stamp:



10. Signature:



Harriet Smith Windsor
Secretary of State

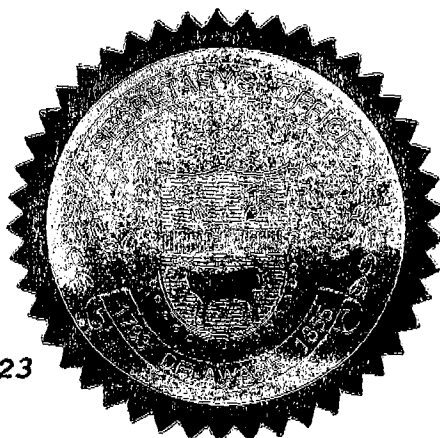
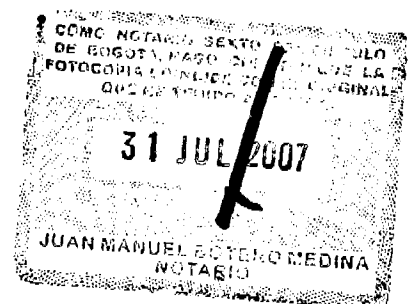
29

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212780

DATE: 10-07-05

29

95

**AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
GENENTECH, INC.**

Genentech, Inc. (the "Corporation"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

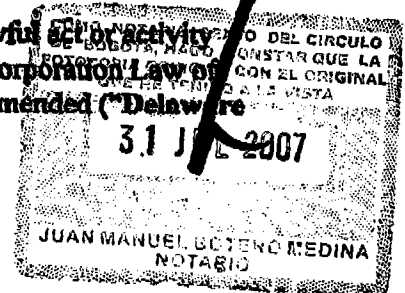
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("Delaware Law").



STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/22/1999
991302331 - 2112549

76

ARTICLE 4

SECTION 4.01. Capital Stock. (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock") The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

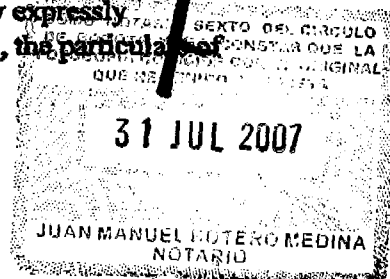
(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. Common Stock. (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. Preferred Stock.

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions, and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particular of



42

the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

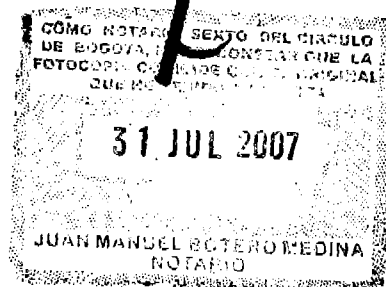
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.



72

ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

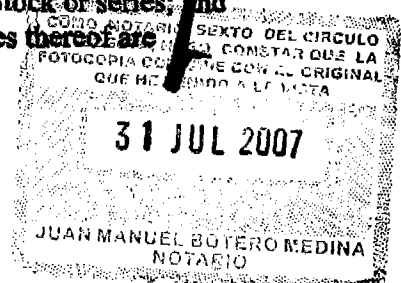
(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are



[Handwritten signature]

divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

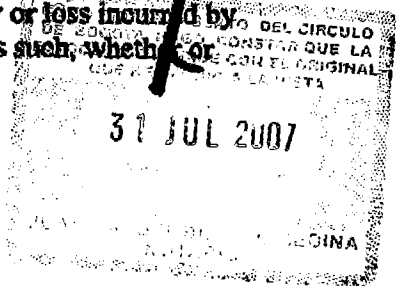
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors.* (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or



28

not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

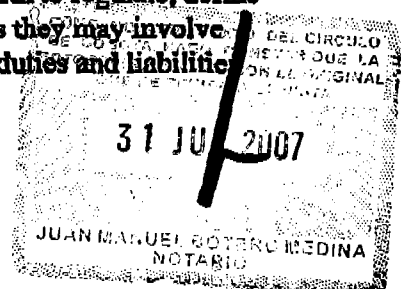
(f) Neither the alteration, amendment, repeal or rescission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, rescission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities



5

of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

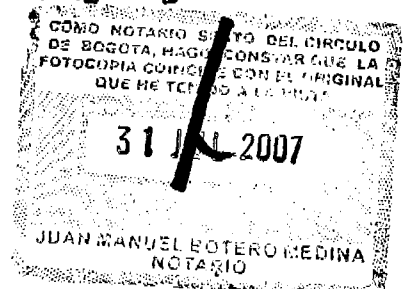
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities.* In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third-party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.



52

SECTION 8.04. Deemed Consent of Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

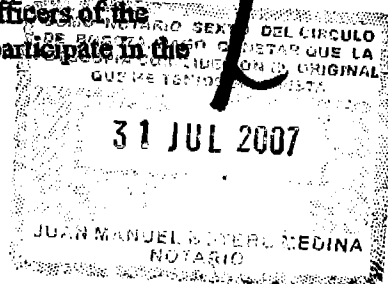
SECTION 8.05. Definitions. For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "Corporation" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "Roche" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "affiliates" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. Termination: Binding Effect. Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. Article 9. The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. Contracts Not Void. No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the



53

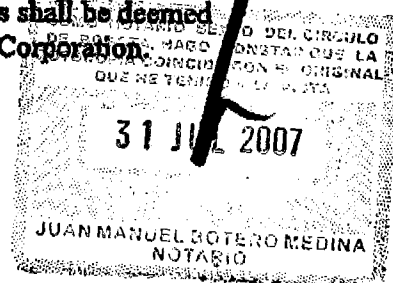
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "Corporation" and "Roche" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. Quorum. Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. No Liability For Good Faith Actions. Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer or director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

SECTION 9.04. Deemed Consent by Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. Contracts Covered. For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.



56
④

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

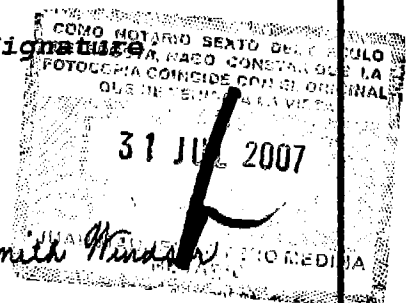
8. No. 0265284

9. Seal/Stamp:



10. Signature

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

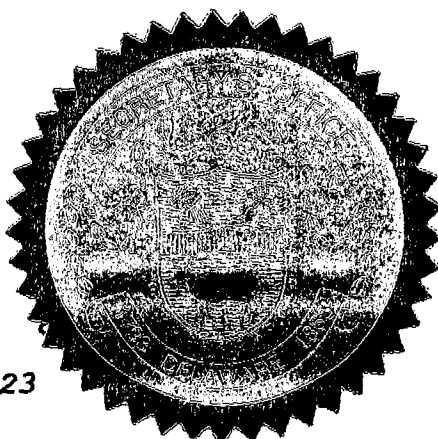


Delaware

The First State

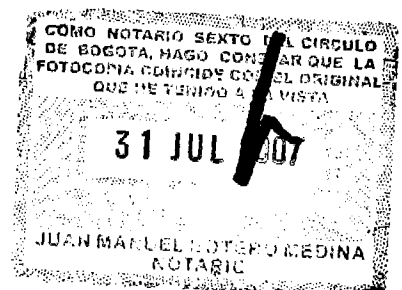
PAGE 1

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.



2112549

050823723



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212781

DATE: 10-07-05

Handwritten initials or mark.

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 05:00 PM 05/15/2000
001245251 - 2112549

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

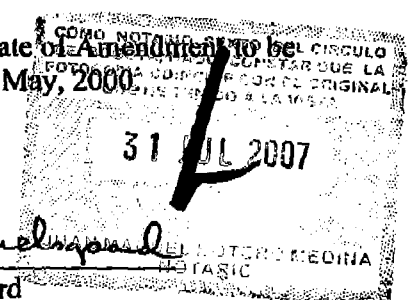
THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel
and Secretary



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265285

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

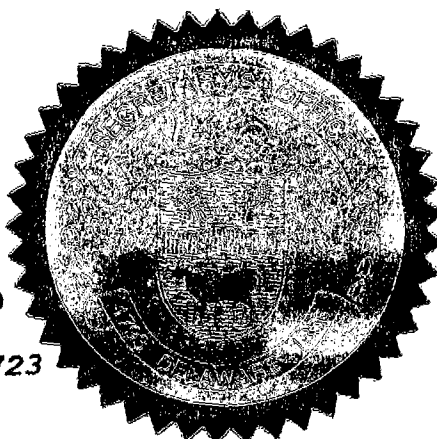
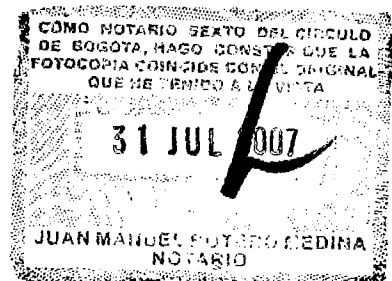
COMO NOTARIO SEÑALO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL
QUE SE ME PRESENTO A LA VISTA
31 JUL 2007
Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212782

DATE: 10-07-05

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 02:05 PM 05/10/2001
010226224 - 2112549

S ///STATE/OF/DELAWARE/// V
T ///SECRETARY/OF/STATE/// O
A DIVISION/OF/CORPORATIONS// I
M FILED/05/05/AM/05/10/2001/ D
P ///010226224//2112549///
BY Sandy Miller

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

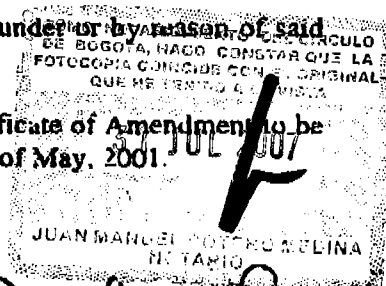
THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel
and Secretary



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

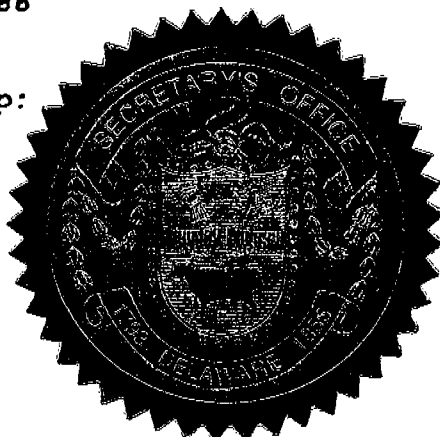
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0265286

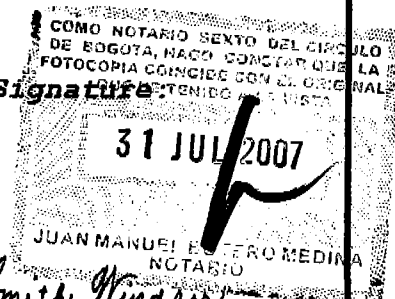
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

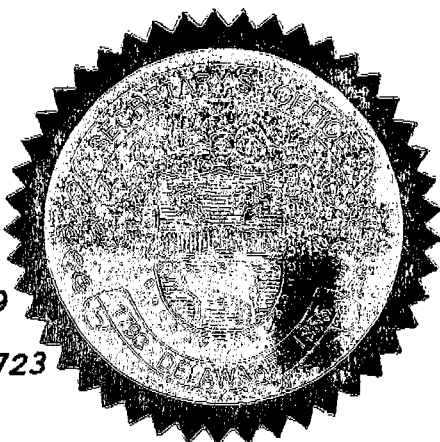
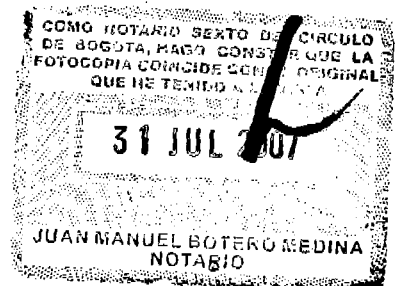


Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:39 O'CLOCK P.M.



2112549

050823723

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 4212783

DATE: 10-07-05

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 07:44 PM 04/16/2004
FILED 07:39 PM 04/16/2004
SRV 040281669 - 2112549 FILE

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

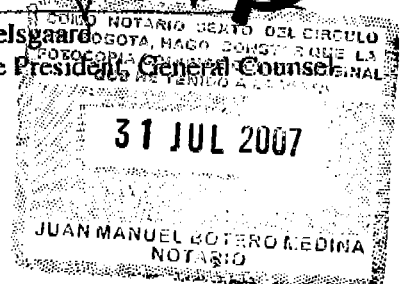
IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

GENENTECH, INC.

By:

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Executive Vice President, General Counsel
and Secretary



69

Sello

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

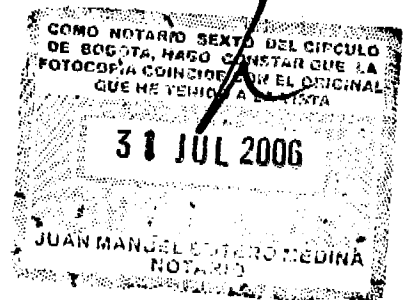
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,

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

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at United States of America.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this 22nd day of June, 2006

John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado (ss)
 Condado de Boulder
 Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
 John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente Y asesor General
 de Array BioPharma Inc.,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

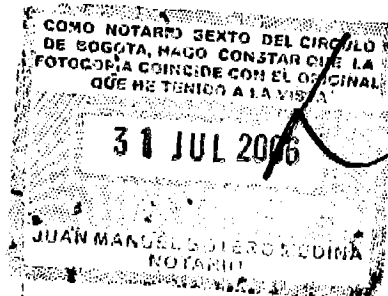
State of Colorado (ss)
 County of Boulder
 On this 22 day of June, 2006,
 personally John R. Moore
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder State Co of
United States of America

legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
Boulder, State of Colorado, under date of
November 21, 2000, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Man E. Elsberry

My Commission Expires
 October 15, 2007



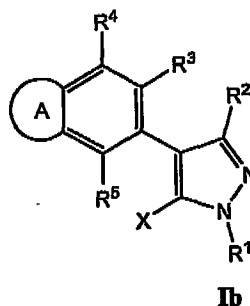
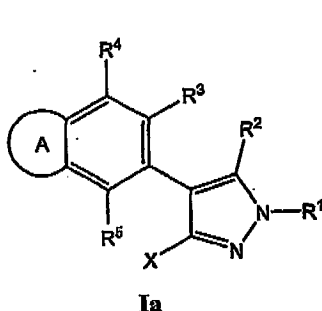
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: 31-08-07 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País 60/650,050 04-02-05 US	(51) Int Cl: C07D 401/04 (71) Solicitante(s) GENENTECH, INC y ARRAY BIOPHARMA, INC. (72) Inventor(es) LAIRD, Ellen; LYSSIKATOS, Joseph, P.; WELCH, Mike; GRINA, Jonas; HANSEN, Josh; NEWHOUSE, Brad; OLIVERO, Alan y TOPOLAV, George. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-09-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02-02-06 No. de solicitud PCT/ US2006/003654	(87) Publicación internacional Fecha: 10-08-06 N° publicación: WO2006/084015 A3
(54) Título: COMPUESTOS INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto seleccionado a partir de las Fórmulas Ia y Ib:



y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A es: (i) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N, y S, (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente fusionado a un heterociclo de 5 o 6 miembros, o (iii) un anillo fenilo, en donde dichos anillos heterocíclico, carbocíclico y fenilo son sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $=NOR^{20}$, $=NR^{20}$, $=N+(O)OR^{20}$, $=NNR^{20}R^{21}$, $=O$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquénil C_2-C_8 , alquínil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbociclíil C_3-C_{12} , heterociclíil C_2-C_{20} , y un grupo protector, y en donde dicho alquil, alquénil, alquínil, aril, carbociclíil y heterociclíil son sustituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquénil C_2-C_8 , alquínil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbociclíil C_3-C_{12} , heterociclíil C_2-C_{20} ;

X es seleccionado a partir de un heterociclil C_2-C_{20} , un carbociclil C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} , en donde dicho heterociclo, carbociclil y aril son sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

R¹ es seleccionado a partir de H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, (alquil C₁-C₈)NR²⁰R²¹, un heterociclil C₂-C₂₀, un carbociclil C₃-C₁₂, y un aril C₆-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, heterociclo, carbociclil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, OR²⁰, CN, C(=O)NR²⁰R²¹, C(=O)OR²⁰, alquil, (alquil C₁-C₈)NR²⁰R²¹, y heterociclil;

R² es seleccionado a partir de H, F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR)(NR²⁰R²¹), -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil,

o R¹ y R² de la Fórmula I junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos, forman, de manera opcional, un anillo heterociclo fusionado, de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N y S, en donde dicho anillo heterociclo es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

R³, R⁴, y R⁵ son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

R²⁰ y R²¹ son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, heterociclil C₂-C₂₀, y un grupo protector, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R^a, -C(=Y)OR^a, -C(=Y)NR^aR^b, -OR^a, -OC(=Y)R^a, -OC(=Y)OR^a, -OC(=Y)NR^aR^b, -OS(O)₂(OR^a), -OP(=Y)(OR^a)(OR^b), -OP(OR^a)(OR^b), -P(=Y)(OR^a)(OR^b), -P(=Y)(OR)(NR^aR^b), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(OR^a), -S(O)₂(OR^a), -SC(=Y)R^a, -SC(=Y)OR^a, y -SC(=Y)NR^aR^b,

o R²⁰ y R²¹ junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, alquil, alquenil y alquinil;

R²³ es H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, heterociclil C₂-C₂₀, o un grupo protector;

R^a y R^b son, de manera independiente, H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, o heterociclil C₂-C₂₀;

Y es, de manera independiente, O, S, NR²⁰, +N(O)R²⁰, N(OR²⁰), +N(O)(OR²⁰), o N-NR²⁰R²¹; y

el grupo protector es seleccionado a partir de trialkilsilil, dialkylfenilsilil, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, ftalimido, t- butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc), y tetrahidropiraniil.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/003654

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/415 A61P35/00
A61P3/10 A61P9/00 A61P17/06 A61P37/00 A61P25/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC; DOMBROSKI, MARK, ANTHONY; LETAVIC, MICHAEL, ANTHO) 19 de septiembre de 2002 (2002-09-19) reivindicaciones 1, 5, 7; página 1, parágrafo 1; ejemplo 334; tabla 12, ejemplos 348-352, 354-373, 375, 378, 380, 383, 384, 386, 387-396; páginas 200-253	1-25, 59, 60, 62-66, 68, 69, 71
X	página 263, columna 14- páginas 264, columna 13; reivindicaciones 1, 5; ejemplos 444, 474, 488, 495, 517	1, 20, 21, 26, 28
Y	reivindicación 1; ejemplos 444, 474, 488, 495, 517	78-80

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Agosto de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24/08/2006

Nombre y dirección de correo de ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Rufet, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/003654

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/055860 A (RIBOTARGETS LIMITED; CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD; THE INSTITUTE OF) 10 de julio de 2003 (2003-07-10) página 10, tabla 1; página 14, líneas 9-12; páginas 44-73, 111, 160, 172, 216-224; reivindicaciones -----	1-4, 15, 20, 21, 25, 59, 60, 62, 68, 71-76
X	WO 2004/022055 A (AMGEN INC) 18 de marzo de 2004 (2004-03-18) reivindicaciones 1-11, 14-22; ejemplos 21 -----	1,3,4, 20-25, 56,59, 60,62, 63,65-71
X	KHILYA, V. P. ET AL.; " Isoflavonoids sintetico y modificado" CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 30, no. 5, 1994, páginas 580-583, XP008065396 tablas 1, 2 -----	1
X	ROBERTO OLIVERA ET AL.: " Una combinación de amina tandem- Intercambio/Heterociclización y..." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 65, no. 21, 2000, páginas 7010-7019, XP002385666 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. tabla 1, entry 2k; página 7017, columna 1, último párrafo -----	1
X	BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1972, XP002386300 recuperado de STN acceso no. 1972: 153662 Base de datos acceso no. 76:153662 RN: 36141-11-4; RN: 36141-12-5 resumen & COMRIE, A.M.: "3, 4, 5-Triaarilpirazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 9-10, 1972, página 1193, GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH	1
A	WO 03/051358 A (PHARMACIA ITALIA SPA; CASUSCELLI, FRANCESCO; D' ALESSIO, ROBERTO; FELDE) 26 de junio de 2003 (2003-06-26) página 2, línea 30 a página 3, línea 1; página 6, último párrafo; reivindicaciones 1-6, 23-27 ----- ---/---	1,59-71

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 62-67

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 62-67 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

Ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACIÓN ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Esta Autoridad Internacional de Búsqueda encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. reivindicaciones: 1 parcialmente, 2-19 completas, 20-25 parcialmente, 29-36 parcialmente, 39 parcialmente, 41 parcialmente, 44-46 parcialmente, 47 completamente, 49 parcialmente, 56-76 parcialmente

El suministro de compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib de la reivindicación 1 en donde R2 y R1 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos no forman un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado útil para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.

2. reivindicaciones: 1 parcialmente, 20-25 parcialmente, 26-28, 29-36 parcialmente, 37-38, 39 parcialmente, 40, 41 parcialmente, 42-43, 44-46 parcialmente, 48, 49 parcialmente, 50-55, 56-76 parcialmente

El suministro de compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib de la reivindicación 1 en donde R2 y R1 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos forman un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado útil para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.

3. reivindicaciones: 77-80

Procesos alternativos para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib que emplean un compuesto de ácido borónico.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL información sobre miembros familias de patentes 31/12/2005

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/003654

WO 02072576	A	19-09-2002	AT	309997 T	15-12-2005
			BR	0207957 A	25-02-2004
			CA	2440211 A1	19-09-2002
			DE	60207390 D1	22-12-2005
			DE	60207390 T2	20-07-2006
			EP	1370557 A1	17-12-2003
			ES	2251582 T3	01-05-2006
			JP	2004526727 T	02-09-2004
WO 03055860	A	10-07-2003	MX	PA03008142 A	12-12-2003
			AU	2002356301 A1	15-07-2003
			EP	1456180 A1	15-09-2004
			JP	2005517675 T	16-06-2005
WO 2004022055	A	18-03-2004	US	2005222230 A1	06-10-2005
			AU	2003273295 A1	29-03-2004
			CA	2497007 A1	18-03-2004
			EP	1542680 A1	22-06-2005
			JP	2006501263 T	12-01-2006
WO 03051358	A	26-06-2003	NX	PA05002513 A	27-05-2005
			AU	2002358676 A1	30-06-2003
			BR	0215063 A	19-10-2004
			CA	2470616 A1	26-06-2003
			EP	1458379 A1	22-09-2004
			JP	2005515209 T	26-05-2005
			NX	PA04005914 A	31-03-2005
WO 02094808	A	28-11-2002	US	2004010027 A1	15-01-2004
			AT	307810 T	15-11-2005
			DE	60206911 D1	01-12-2005
			DE	60206911 T2	20-07-2006
			EP	1397354 A1	17-03-2004
			ES	2248610 T3	16-03-2006
			JP	2004529967 T	30-09-2004
			US	2004127496 A1	01-07-2004
WO 02094833	A	28-11-2002	BR	0209939 A	30-03-2004
			CA	2446820 A1	28-11-2002
			CN	1511157 A	07-07-2004
			CZ	20033128 A3	16-06-2004
			EP	1397364 A1	17-03-2004
			HR	20030961 A2	31-08-2005
			HU	0400451 A2	28-12-2004
			JP	2004535404 T	25-11-2004
			MX	PA03010630 A	09-03-2004
			NO	20035193 A	21-11-2003
			NZ	528525 A	28-10-2005
			PL	367199 A1	21-02-2005
			SK	14162003 A3	03-11-2004
			ZA	200308546 A	31-01-2005
WO 2004050659	A	17-06-2004	AU	2003290734 A1	23-06-2004
			EP	1567527 A1	31-08-2005
WO 2004014900	A	19-02-2004	AU	2003256297 A1	25-02-2004
WO 2004026871	A	01-04-2004	AU	2003268156 A1	08-04-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 02121.001WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/003654	International filing date (day/month/year) 02/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/02/2005
Applicant GENENTECH, INC.		

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

This international search report consists of a total of 8 sheets.

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

1. Basis of the report

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



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ 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/US2006/003654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/415 A61P35/00
A61P3/10 A61P9/00 A61P17/06 A61P37/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC; DOMBROSKI, MARK, ANTHONY; LETAVIC, MICHAEL, ANTHO) 19 September 2002 (2002-09-19) claims 1, 5, 7; page 1, paragraph 1; example 334; table 12, examples 348-352, 354-373, 375, 378, 380, 383, 384, 386, 387-396; pages 200-253	1-25, 59, 60, 62-66, 68, 69, 71
X	page 263, column 14 - page 264, column 13; claims 1, 5; examples 444, 474, 488, 495, 517	1, 20, 21, 26, 28
Y	claim 1; examples 444, 474, 488, 495, 517	78-80
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2006

Date of mailing of the international search report

24/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/003654

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/055860 A (RIBOTARGETS LIMITED; CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD; THE INSTITUTE OF) 10 July 2003 (2003-07-10) page 10, table1; page 14, lines 9-12; pages 44-73, 111, 160, 172, 216-224; claims	1-4, 15, 20, 21, 25, 59, 60, 62, 68, 71-76
X	WO 2004/022055 A (AMGEN INC) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1-11, 14-22; example 21	1, 3, 4, 20-25, 56, 59, 60, 62, 63, 65-71
X	KHILYA, V. P. ET AL.: "Synthetic and modified isoflavonoids" CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 30, no. 5, 1994, pages 580-583, XP008065396 tables 1, 2	1
X	ROBERTO OLIVERA ET AL.: "A combination of tandem Amine-Exchange/Heterocyclization and ..." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 65, no. 21, 2000, pages 7010-7019, XP002385666 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. table 1, entry 2k; page 7017, column 1, last paragraph	1
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1972, XP002386300 retrieved from STN accession no. 1972:153662 Database accession no. 76:153662 RN: 36141-11-4; RN: 36141-12-5 abstract & COMRIE, A.M.: "3,4,5-Triaarylpyrazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 9-10, 1972, page 1193, GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH.	1
A	WO 03/051358 A (PHARMACIA ITALIA SPA; CASUSCELLI, FRANCESCO; D'ALESSIO, ROBERTO; FELDE) 26 June 2003 (2003-06-26) page 2, line 30 to page 3, line 1; page 6, last paragraph; claims 1-6, 23-27	1, 59-71
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **A3**
PCT/US2006/003654

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/094808 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; DEAN, DAVID, KENNETH; TAKLE, ANDREW, KENNETH) 28 November 2002 (2002-11-28) cited in the application abstract; claims 1-9	1,59-71
X	WO 02/094833 A (ELI LILLY AND COMPANY; SAWYER, JASON, SCOTT; BEIGHT, DOUGLAS, WADE; CI) 28 November 2002 (2002-11-28) claims 1,7-112; examples 13-16,109,120,121,363	26,77
Y	page 52 - page 53, line 12	78-80
A	WO 2004/050659 A (ELI LILLY AND COMPANY; BEIGHT, DOUGLAS, WADE; BURKHOLDER, TIMOTHY, PAU) 17 June 2004 (2004-06-17) examples 2, 4-7, 15-17, 23, 26, 30, 32, 50-66 etc.; claims 1-13	26
Y	page 27, scheme VII; pages 31, 36, 37, 44, 45	78-80
A	WO 2004/014900 A (ELI LILLY AND COMPANY; BONJOUKLIAN, ROSANNE; DE DIEGO GOMEZ, JOSE, EUG) 19 February 2004 (2004-02-19) pages 21, 45-46; example 108; claim 1, page 117, lines 7-9	26,77-80
A	WO 2004/026871 A (ELI LILLY AND COMPANY; BEIGHT, DOUGLAS, WADE; BONJOUKLIAN, ROSANNE; LI) 1 April 2004 (2004-04-01) pages 22,43; claims 1,7-13; examples 11,22,98	26,77-80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/003654

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 62-67
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 62-67 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 partly, 2-19 complete, 20-25 partly, 29-36 partly, 39 partly, 41 partly, 44-46 partly, 47 completely, 49 partly, 56-76 partly

Provision of compounds according to formulas Ia and Ib of claim 1 wherein R2 and R1 together with the atoms to which they are attached do not form a 5 or 6 membered fused heterocycle ring useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders, etc...

2. claims: 1 partly, 20-25 partly, 26-28, 29-36 partly, 37-38, 39 partly, 40, 41 partly, 42-43, 44-46 partly, 48, 49 partly, 50-55, 56-76 partly

Provision of compounds according to formulas Ia and Ib of claim 1 wherein R2 and R1 together with the atoms to which they are attached form a 5 or 6 membered fused heterocycle ring useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc...

3. claims: 77-80

Alternative processes for the preparation of compounds of formulas Ia and Ib using a boronic acid compound

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/003654

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02072576	A	19-09-2002	AT 309997 T BR 0207957 A CA 2440211 A1 DE 60207390 D1 DE 60207390 T2 EP 1370557 A1 ES 2251582 T3 JP 2004526727 T MX PA03008142 A	15-12-2005 25-02-2004 19-09-2002 22-12-2005 20-07-2006 17-12-2003 01-05-2006 02-09-2004 12-12-2003
WO 03055860	A	10-07-2003	AU 2002356301 A1 EP 1456180 A1 JP 2005517675 T US 2005222230 A1	15-07-2003 15-09-2004 16-06-2005 06-10-2005
WO 2004022055	A	18-03-2004	AU 2003273295 A1 CA 2497007 A1 EP 1542680 A1 JP 2006501263 T MX PA05002513 A	29-03-2004 18-03-2004 22-06-2005 12-01-2006 27-05-2005
WO 03051358	A	26-06-2003	AU 2002358676 A1 BR 0215063 A CA 2470616 A1 EP 1458379 A1 JP 2005515209 T MX PA04005914 A US 2004010027 A1	30-06-2003 19-10-2004 26-06-2003 22-09-2004 26-05-2005 31-03-2005 15-01-2004
WO 02094808	A	28-11-2002	AT 307810 T DE 60206911 D1 DE 60206911 T2 EP 1397354 A1 ES 2248610 T3 JP 2004529967 T US 2004127496 A1	15-11-2005 01-12-2005 20-07-2006 17-03-2004 16-03-2006 30-09-2004 01-07-2004
WO 02094833	A	28-11-2002	BR 0209939 A CA 2446820 A1 CN 1511157 A CZ 20033128 A3 EP 1397364 A1 HR 20030961 A2 HU 0400451 A2 JP 2004535404 T MX PA03010630 A NO 20035193 A NZ 528525 A PL 367199 A1 SK 14162003 A3 ZA 200308546 A	30-03-2004 28-11-2002 07-07-2004 16-06-2004 17-03-2004 31-08-2005 28-12-2004 25-11-2004 09-03-2004 21-11-2003 28-10-2005 21-02-2005 03-11-2004 31-01-2005
WO 2004050659	A	17-06-2004	AU 2003290734 A1 EP 1567527 A1	23-06-2004 31-08-2005
WO 2004014900	A	19-02-2004	AU 2003256297 A1	25-02-2004
WO 2004026871	A	01-04-2004	AU 2003268156 A1	08-04-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

10 de Agosto de 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/084015 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(74) Agentes: HARRIS, Robert, J. et al. ; VIKSNINS HARRIS
& PADYS PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, MN 55111-
1098 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/003654

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 de Febrero de 2006
(02.02.2006)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/650,050 4 de Febrero de 2005 (04.02.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (US). ARRAY BIOPHARMA, INC.[US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores: LAIRD, Ellen [US/US]; 2435 Mallard Circle, Longmont, CO 80504 (US). LYSSIKATOS, Joseph, P. [US/US]; 1720 Eldorado Court, Superior, CO 80027 (US). WELCH, Mike [US/US]; 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031 (US). GRINA, Jonas [US/US]; 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027 (US). HANSEN, Josh [US/US]; 2331 Steel St., Longmont, CO 80501 (US). NEWHOUSE, Brad [US/US]; 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020 (US). OLIVERO, Alan [US/US]; 680 Highland Ave., Half Moon Bay, CA 94019 (US). TOPOLAV, George [BG/US]; 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publicado:

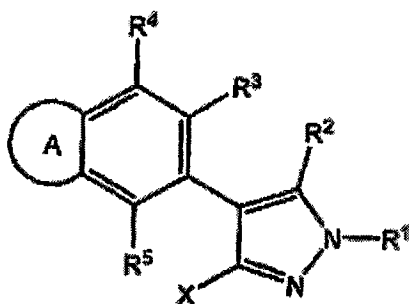
con reporte de búsqueda internacional.

(88) Fecha de la publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

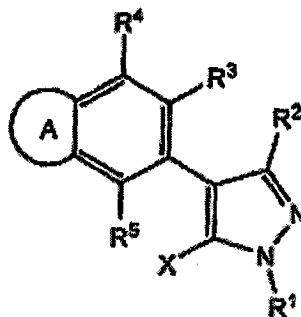
23 de Noviembre de 2006

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS



Ia



Ib

(57) Resumen: Los compuestos pirazolil de las Fórmulas Ia y Ib son útiles para inhibir la quinasa Raf y para tratar trastornos mediados por ella. Se revelan los métodos para emplear los compuestos pirazolil para el diagnóstico in vitro, in situ, e in vivo, la prevención o el tratamiento de tales trastornos en células de mamífero, o de condiciones patológicas asociadas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/084015 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/003654

(22) International Filing Date: 2 February 2006 (02.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/650,050 4 February 2005 (04.02.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (US). ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(71) Applicants and

(72) Inventors: LAIRD, Ellen [US/US]; 2435 Mallard Circle, Longmont, CO 80504 (US). LYSSIKATOS, Joseph, P. [US/US]; 1720 Eldorado Court, Superior, CO 80027 (US). WELCH, Mike [US/US]; 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031 (US). GRINA, Jonas [US/US]; 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027 (US). HANSEN, Josh [US/US]; 2331 Steel St., Longmont, CO 80501 (US). NEWHOUSE, Brad [US/US]; 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020 (US). OLIVERO, Alan [US/US]; 680 Highland Ave., Half Moon Bay, CA 94019 (US). TOPOLEV, George [BG/US]; 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027 (US).

(74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, MN 55111-1098 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

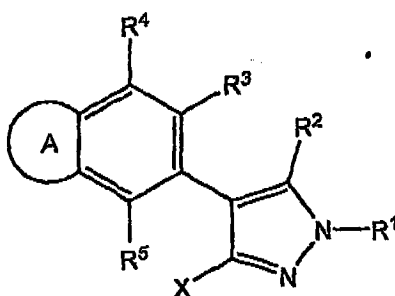
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

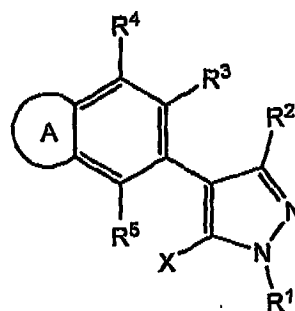
23 November 2006

[Continued on next page]

(54) Title: RAF INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS



Ia



Ib

(57) Abstract: Pyrazolyl compounds of Formulas Ia and Ib are useful for inhibiting Raf kinase and for treating disorders mediated thereby. Methods of using pyrazolyl compounds for in vitro, in situ, and in vivo diagnosis, prevention or treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions are disclosed.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220

PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/003654	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.02.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.02.2005																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/415 A61P35/00 A61P3/10 A61P9/00 A61P17/06 A61P37/00 A61P25/00																											
Solicitante GENENTECH, INC																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina Patente Europea-Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901-0 Fax: +49 30 25901-840		Fecha de finalización de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Rufet, J Teléfono No.+49 30 25901-332																								

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 62-67 con respecto de aplicabilidad industrial

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para la solicitud completa o para dichas reivindicaciones Nos. 62-67 con respecto a la aplicabilidad industrial

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b).

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la Casilla Suplementaria para más detalles

AS

Respuesta al Punto III.

Las reivindicaciones 62 – 67 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (artículo 34(4)(a)(i) PCT). Para el estudio de las reivindicaciones 62-67 actualmente redactadas sobre la cuestión de si ellas son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en el PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como reivindicaciones industrialmente aplicables al uso de un compuesto en el tratamiento medico, pero permitirá, sin embargo, las reivindicaciones a un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Respuesta al Punto IV.

Como se describió en el Reporte Internacional de Búsqueda (ISR), la Autoridad Internacional de Búsqueda (ISA) encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, las cuales fueron consideradas como no vinculadas por un solo concepto inventivo en el sentido de la Regla 13.1 y 13.2 del PCT. Por lo tanto, los requisitos del Artículo 17(3)(a) del PCT fueron considerados como incompletos. La Autoridad Internacional de Examen (IEA) apoya completamente la objeción de falta de unidad de la ISA por las mismas razones señaladas a continuación.

Dado que el Solicitante ha pagado las tasas adicionales de búsqueda para las 3 invenciones mencionadas más adelante, el examen ha sido llevado a cabo para la materia objeto de las reivindicaciones 1 – 80.

Las invenciones separadas son:

Invención 1 (reivindicaciones 1 parcialmente, 2-19 completas, 20-25 parcialmente, 29-36 parcialmente, 39 parcialmente, 41 parcialmente, 44-46 parcialmente, 47 completamente, 49 parcialmente, 56-76 parcialmente):

El suministro de compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib de la reivindicación 1 en donde R2 y R1 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos no forman un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado útil para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.

Invención 2 (reivindicaciones 1 parcialmente, 20-25 parcialmente, 26-28, 29-36 parcialmente, 37-38, 39 parcialmente, 40, 41 parcialmente, 42-43, 44-46 parcialmente, 48, 49 parcialmente, 50-55, 56-76 parcialmente):

El suministro de compuestos de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib de la reivindicación 1 en donde R2 y R1 junto con los átomos a los cuales ellos están unidos forman un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado útil para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.

Invencción 3 (reivindicaciones 77-80):

Procesos alternativos para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib que emplean un compuesto de ácido borónico.

Ellos no están tan vinculados como para formar un solo concepto inventivo general (Regla 13.1 del PCT) por las siguientes razones:

De acuerdo con la descripción, ver especialmente la página 1, párrafo 2 al igual que la página 8, párrafo 28, el problema que subyace a la presente solicitud debe ser visto en el suministro de compuestos útiles para tratar un trastorno hiperproliferativo, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa o enfermedad inflamatoria como el cáncer, la diabetes psoriasis, la aterosclerosis, los trastornos alérgicos, los trastornos de inmunodeficiencia, etc.

La solución propuesta es el suministro de compuestos pirazolil de las fórmulas Ia y Ib de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene como característica estructural común el esqueleto común de las fórmulas Ia y Ib, en otras palabras el esqueleto de las fórmulas Ia y Ib sin el sustituyente R1.

Los compuestos pirazolil que tienen esta característica estructural común y son útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc., han sido ya revelados; ver WO-A-02/072576 (ver reivindicaciones 1, 5, 7; página 1, párrafo 1; ejemplo 334; tabla 12, ejemplos 348-352, 354-373, 375, 378, 380, 383, 384, 386, 387-396, etc.); WO-A-03/055860 (ver reivindicaciones 1, 2, 58-66; página 10, tabla 1; de la página 44, los compuestos 1-36, 49, 81, 83, 86, 88, 89, 107-118, 120-122, 125, 135, 140, 142, 148-150, 158-160, 176 y las páginas 160, 172, 216-224) y WO-A-2004/22055 (ver reivindicaciones 1, 6, 7, 16, 22 y el ejemplo 21).

Esta característica estructural común no es, por consiguiente, nueva.

Se destaca que el descubrimiento del mecanismo de acción de los compuestos no hace novedoso el uso de esos compuestos. El uso de los compuestos debe ser novedoso per se.

El problema que subyace a la presente solicitud puede ser, por lo tanto, redefinido como el suministro de compuestos pirazolil adicionales útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc....

Las invenciones 1 y 2 mencionados anteriormente son soluciones diferentes a este problema, las cuales no comparten ninguna característica novedosa común. Debido al hecho de que los compuestos que tienen la característica estructural común para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.... ya son conocidos del arte anterior y debido al hecho de que ninguna otra característica técnica puede ser considerada como característica técnica especial en el sentido de la regla 13.2 del PCT, la ISA tiene la opinión de que no hay un concepto inventivo único que subyace a las dos invenciones reivindicadas en la presente solicitud en el sentido de la regla 13.1 del PCT.

Dado que los compuestos de la fórmula Ia y Ib ya son conocidos en los documentos anteriormente citados del arte anterior, la ISA tiene la opinión de que no hay un concepto inventivo único entre el suministro de los compuestos adicionales de las fórmulas Ia y Ib para su empleo en el tratamiento del cáncer u otras enfermedades (invenciones 1 y 2) y los procesos alternativos para su preparación (invención 3) en el sentido de la regla 13.1 del PCT.

Respuesta al Punto V.

A) Invención 1: (reivindicaciones 1 parcialmente, 2-19 completas, 20-25 parcialmente, 29-36 parcialmente, 39 parcialmente, 41 parcialmente, 44-46 parcialmente, 47 completamente, 49 parcialmente, 56-76 parcialmente)

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 de septiembre de 2002
- D2: WO 03/055860 A (RIBOTARGETS LIMITED) 10 de julio de 2003
- D3: WO 2004/22055 A (AMGEN INC) 18 de marzo de 2004
- D4: CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS (QUÍMICA DE COMPUESTOS NATURALES), vol. 30, no. 5, 1994, p.580-583

- D5: J.O.C., vol.65, no.21, 2000, páginas 7010-7019, XP002385666
D6: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE (BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] SERVICIOS DE COMPENDIOS QUÍMICOS), COLUMBUS, OHIO, Estados Unidos; 1972, retomado del acceso STN no. 1972:153662 acceso a la Base de Datos no. 76:153662
D7: WO 03/051358 A (PHARMACIA ITALIA SPA) 26 de junio de 2003
D8: WO 02/094808 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 28 de noviembre de 2002 citado en la solicitud

2. Novedad

2.1. La presente solicitud no cumple el criterio del Artículo 33(1) del PCT, debido a que la materia objeto de las reivindicaciones 1-25, 59, 60, 62-76 no es nueva en el sentido del artículo 33(2) del PCT en vista de las enseñanzas de D1-D6; ver especialmente los pasajes relevantes citados en el informe de búsqueda para cada uno de los documentos citados, respectivamente.

2.2. Se indica que D1-D3 revela también familias de compuestos que caen bajo el alcance de la actual reivindicación 1 útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.... de manera que D1-D3 no pueden ser consideradas como anterioridades accidentales. Por consiguiente, al limitar las reivindicaciones con respecto al arte anterior D1-D3 deben ser eliminados no solo los compuestos individuales revelados en D1-D3 sino que también el área completa superpuesta. En consecuencia, la limitación de las reivindicaciones debe ser realizada en una "forma positiva", lo que significa que una lista de negaciones no será aceptada.

2.3 El Documento D7 describe derivados de pirazol estructuralmente muy cercanos igualmente activos como inhibidores de quinasas, los cuales difieren de los compuestos reivindicados de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib al menos en la naturaleza del sustituyente R⁷, el cual corresponde al sustituyente actual R¹.

2.4 El Documento D8 también hace referencia a inhibidores de quinasa Raf que difieren estructuralmente por la presencia de un radical imidazol en su estructura en lugar de uno pirazol.

3. Etapa inventiva

3.1 D1-D3 y D7 son considerados por representar igualmente el arte anterior más cercano, dado que ellos también revelan derivados pirazol útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc....

Partiendo de D1-D3 y D7, el problema que subyace a la presente solicitud debe ser observado en el suministro de derivados pirazol adicionales útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc....

3.2 Se resalta que la solicitud no contiene ningún dato biológico que muestre que el problema, como se definió anteriormente, ha sido realmente resuelto por los compuestos de las reivindicaciones 29-36, 39, 41, 44-47, 49, 56-58. Sin embargo, debido al hecho de que D1-D3 y D7 se relacionan a derivados de pirazol similares, podría asumirse que los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 29-36, 39, 41, 44-47, 49, 56-58 pueden tener una actividad inhibidora de la quinasa Raf, siendo, de este modo, útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

3.3. Para una persona versada, en vista de las enseñanzas técnicas de los documentos D1-D3 y D7 del arte anterior, tomados separadamente o en combinación, y considerando las diferencias estructurales significativas entre los compuestos reivindicados de las fórmulas IIa-XIb de acuerdo con las reivindicaciones 29-36, 39, 41, 44-47, 49 y aquellos del arte anterior D1-D3, la solución propuesta para el problema anteriormente mencionado no era previsible. A partir de D1 (ver reivindicación 1), la persona versada sabe que pirazolil e imidazolil (ver reivindicación 1, estructuras (c), (f) y (b)) son grupos equivalentes. Sin embargo, no hay una indicación en D1-D3, D7 ni en D8 (estructura del imidazolil) que incitaría a la persona versada a reemplazar el residuo bicíclico descrito en D1-D3 o D7 (por ejemplo, D1, grupo benzoimidazolil; D2, benzo(1,4)dioxinil; D3, D7, naftil) con el grupo indanil substituido como se describe para los compuestos imidazolil de D8, haciendo, de este modo, que los compuestos de las fórmulas IIa-XIb de acuerdo con las reivindicaciones 29-36, 39, 41, 44-47, 49, no sean obvios con respecto al arte anterior.

Por consiguiente, las reivindicaciones 29-36, 39, 41, 44-47 y 49 cumplen el criterio del Art. 33(3) del PCT.

3.4. La presente solicitud no cumple el criterio del Artículo 33(1) del PCT, debido a que la materia objeto de las reivindicaciones 56-57 no involucra una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT por las siguientes razones:

Los compuestos de las fórmulas XIVa-XVd de acuerdo con las reivindicaciones 56-57 representan

alternativas obvias con respecto a las enseñanzas técnicas descritas en D3.

El Documento D3 no revela explícitamente los compuestos de acuerdo con las fórmulas XIVa-XVd, sin embargo, este documento hace referencia al grupo naftilo substituido con hidroxilo (ver especialmente las reivindicaciones 1 y 6, la definición de R³) como un posible residuo bicíclico al igual que el grupo R⁴, el cual corresponde al actual substituyente X, siendo un grupo fenil o piridil (ver reivindicaciones 1, 10, 11; los ejemplos), resultando, de este modo, la materia objeto de las actuales reivindicaciones 56-57.

B) Invención 2 (reivindicaciones 1 parcialmente, 20-25 parcialmente, 26-28, 29-36 parcialmente, 37-38, 39 parcialmente, 40, 41 parcialmente, 42-43, 44-46 parcialmente, 48, 49 parcialmente, 50-55, 56-76 parcialmente)

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 de septiembre de 2002
- D2: WO 02/094833 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 de noviembre de 2002
- D3: WO 2004/050659 A (ELI LILLY AND COMPANY) 17 de junio de 2004
- D4: WO 2004/014900 A (ELI LILLY AND COMPANY) 19 de febrero de 2004
- D5: WO 2004/026871 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1 de abril de 2004

2. Novedad

2.1. La presente solicitud no cumple el criterio del Artículo 33(1) del PCT, debido a que la materia objeto de las reivindicaciones 1 parcialmente, 20, 21, 26, 28, 60, 62-71 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) del PCT en vista de las enseñanzas de D1 y D2; ver especialmente los pasajes relevantes citados en el informe de búsqueda para cada uno de los documentos citados, respectivamente.

2.2. Se indica que D1 revela también una familia de compuestos al igual que ejemplos específicos (ver por ejemplo n° 444, 474, 488, 495, 517) que caen bajo el alcance de la actual reivindicación 1 útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc.... de manera que D1 no puede ser considerada como un anterioridad accidental. Por consiguiente, al limitar las reivindicaciones con respecto al arte anterior D1 deben ser eliminados no solo los compuestos individuales revelados en D1 sino que también el área completa superpuesta.

En consecuencia, la limitación de las reivindicaciones debe ser realizada en una "forma positiva", eso significa que una lista de negaciones no será aceptada.

2.3 El Documento D2 revela una familia de compuestos definida por una fórmula estructural general la cual se superpone con la familia de compuestos definida por la fórmula general (Ia) de la actual reivindicación 1, ver D2, los pasajes relevantes citados en el informe de búsqueda, especialmente la reivindicación 1, siendo la definición de X un átomo de oxígeno o uno de azufre con R1 siendo fenil, piridina, etc... y R2 siendo quinolina, quinazolina, o benzodioxol

Se indica que el área superpuesta no puede ser considerada como pequeña y que los compuestos de D2 también son útiles para tratar el cáncer, aterosclerosis, enfermedades de Alzheimer, etc.... Además se establece que la enseñanza de un documento citado no se limita a la información detallada dada en los ejemplos de cómo la invención es llevada a cabo, sino que abarca cualquier información en las reivindicaciones y la descripción que habilite a una persona versada en la materia a llevar a cabo la invención (ver especialmente el ejemplo 363 en donde X es un átomo de oxígeno y los ejemplos 13-16 o 109 en donde R¹ de acuerdo con D2 es un grupo piridinil y R² es un grupo quinolinil, un naftalenil o un benzodioxolil).

Al limitar las reivindicaciones con respecto al arte anterior D2, el área completa de superposición debe ser eliminada en una "forma positiva".

2.4. Los documentos D3-D5 hacen referencia a compuestos estructuralmente similares también útiles para tratar el cáncer, la aterosclerosis, las enfermedades de Alzheimer, etc... los cuales se diferencian en que R1 y R2 juntos no forman un anillo fusionado que tiene al menos dos heteroátomos de acuerdo con la actual reivindicación 1 (solo un heteroátomo).

La materia objeto de la invención 2 es, por lo tanto, considerada como novedosa sobre D3-D5.

3. Etapa inventiva

3.1. D1 y D2 son considerados que representan igualmente el arte anterior más cercano, dado que también revelan derivados de pirazol en donde R¹ y R² de acuerdo con la actual fórmula (Ia) juntos no forman un anillo fusionado que tiene al menos dos heteroátomos útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades de Alzheimer, etc....

3.2 Partiendo de D1-D2, el problema que subyace a la presente solicitud debe ser visto como el suministro de derivados de pirazol adicionales útiles para tratar el cáncer u otras enfermedades como

102

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/003654

la leucemia mielógena crónica, diabetes psoriasis, aterosclerosis, trastornos alérgicos, trastornos de inmunodeficiencia, etc....

3.3 Se resalta que la solicitud no contiene ningún dato biológico que muestre que el problema como se definió anteriormente ha sido realmente resuelto por los compuestos de las reivindicaciones 22-25, 27, 29-36 parte, 37-38, 39 parte, 40, 41 parte, 42-43, 44-46 parte, 48, 49 parte, 50-55 y 56-58 parte.

Además solo un compuesto que cae bajo el alcance de la presente invención ha sido ejemplificado, ver especialmente la página 86, el ejemplo 7.

A partir de las enseñanzas técnicas de D1 o D2, no es obvio que una estructura pirazolo(1,5-a) pirimidinil como se presenta en el ejemplo 7 represente una alternativa a los derivados pirazolo-heterocíclicos descritos en D1 (imidazolil) o D2 (morfolinil), de manera que no podría asumirse que los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 22-25, 27, 29-36 parte, 37-38, 39 parte, 40, 41 parte, 42-43, 44-46 parte, 48, 49 parte, 50-55 y 56-58 parte, puedan ser una solución al problema como se definió anteriormente; de este modo, una etapa inventiva para la materia objeto de estas reivindicaciones no puede ser reconocida.

C) Invención 3 (reivindicaciones 78-80)

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/094833 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 de noviembre de 2002
- D2: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 de septiembre de 2002
- D3: WO 2004/050659 A (ELI LILLY AND COMPANY) 17 de junio de 2004

2. Novedad

2.1. La presente solicitud no cumple el criterio del Artículo 33(1) del PCT, debido a que la materia objeto de la reivindicación 77 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) del PCT en vista de la enseñanza de D1. ciertamente, D1 hace referencia a un proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la actual fórmula (Ia) en donde R^1 y R^2 juntos sí forman un anillo fusionado que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados a partir de O o S (ver la reivindicación 1) empleando un compuesto de ácido borónico fusionado al anillo A (ver página 52, esquema III; página 53, líneas 6-12 (etapa i): ej. 109).

2.2. D2 describe también un proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la actual

fórmula (Ia) en donde R^1 y R^2 juntos sí forman un anillo fusionado que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados a partir de O, S y N (ver la reivindicación 1, p. 263, líneas 14-17: ejemplos 444, 474, 488, 495 y 517) el cual difiere del proceso reivindicado en que no se emplea ningún intermediario de ácido borónico.

2.3. D3 (ver especialmente p.27, esquema VII; ejemplos 2, 4-7, etc...) hace referencia a procesos por analogía para la preparación de compuestos estructuralmente diferentes en donde R^1 y R^2 juntos no forman un anillo fusionado que tiene al menos dos heteroátomos en un procedimiento similar que emplea intermediario de ácido borónico.

3. Etapa inventiva

3.1 De acuerdo con la página 9, líneas 6-9, el problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar procesos alternativos para preparar compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib).

3.2 En vista de los ejemplos, es creíble que el problema como se definió anteriormente haya sido verdaderamente resuelto por las medidas técnicas de los procesos de las reivindicaciones 78-80.

3.3. La solución propuesta de acuerdo con las reivindicaciones 78-80 es, sin embargo, considerada como obvia. Ciertamente, los procesos reivindicados son procesos análogos a aquellos descritos por D3 (esquema VII), dado que los materiales de partida son diferentes pero de constitución similar (intermediarios pirazolo) a los compuestos de partida previamente empleados en los procesos conocidos empleando los intermediarios de ácido borónico.

Los procesos análogos son per se no inventivos.

PATENT COOPERATION TREATY

104

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2006/003654	International filing date (day/month/year) 02.02.2006	Priority date (day/month/year) 04.02.2005
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/415 A61P35/00 A61P3/10 A61P9/00 A61P17/06 A61P37/00 A61P25/00		
Applicant GENENTECH, INC.		

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has 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:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901-332 
---	--	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/003654

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/003654

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 62-67 with respect to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 62-67 with respect to industrial applicability
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/003654

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	27,29-58, 61,78-80
	No: Claims	1-26,28,59, 60, 62-77
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-80
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-61,68-80
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

100
International application No.

PCT/US2006/003654

Re Item III.

Claims 62-67 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT). For the assessment of the presently worded claims 62-67 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item IV.

As outlined in the International Search Report (ISR) the International Searching Authority (ISA) found multiple inventions in this international application, which were considered not to be linked by a single inventive concept in the sense of Rule 13.1 and 13.2 PCT. Therefore, the requirements of Article 17(3)(a) PCT were considered not to be fulfilled. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA for the same reasons as below.

Since the Applicant has paid additional search fees for the 3 inventions mentioned below, the examination has been carried for to the subject-matter of claims 1-80.

The separate inventions are:

Invention 1 (claims 1 partly, 2-19 complete, 20-25 partly, 29-36 partly, 39 partly, 41 partly, 44-46 partly, 47 completely, 49 partly, 56-76 partly):

Provision of compounds according to formulas Ia and Ib of claim 1 wherein R2 and R1 together with the atoms to which they are attached do not form a 5 or 6 membered fused heterocycle ring useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders, etc...

Invention 2 (claims 1 partly, 20-25 partly, 26-28, 29-36 partly, 37-38, 39 partly, 40, 41 partly, 42-43, 44-46 partly, 48, 49 partly, 50-55, 56-76 partly):

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/003654

Provision of compounds according to formulas Ia and Ib of claim 1 wherein R2 and R1 together with the atoms to which they are attached form a 5 or 6 membered fused heterocycle ring useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc...

Invention 3 (claims 77-80):

Alternative processes for the preparation of compounds of formulas Ia and Ib using a boronic acid compound.

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

According to the description, see especially page 1, paragraph 2 as well as page 8 paragraph 28 the problem underlying the present application should be seen in the provision of compounds useful in treating a hyperproliferative disorder, cardiovascular disease, neurodegenerative disease or inflammatory disease like cancer, diabetes, psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc.

The proposed solution is the provision of pyrazolyl compounds of formulas Ia and Ib according to claim 1 having as common structural feature the common skeleton of formulas Ia and Ib viz. the skeleton of formulas Ia and Ib without the substituent R1.

Pyrazolyl compounds having this common structural feature and useful in treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc... have already been disclosed; see WO-A-02/072576 (see claims 1, 5, 7; page 1, paragraph 1; example 334; table 12, examples 348-352, 354-373, 375, 378, 380, 383, 384, 386, 387-396, etc...); WO-A-03/055860 (see claims 1, 2, 58-66; page 10, table 1; from page 44, compounds 1-36, 49, 81, 83, 86, 88, 89, 107-118, 120-122, 125, 135, 140, 142, 148-150, 158-160, 176 and pages 160, 172, 216-224) and WO-A-2004/22055 (see claims 1, 6, 7, 16, 22 and example 21).

This common structural feature is therefore not new.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/003654

It is stressed that the discovery of the mechanism of action of the compounds does not render the use of those compounds novel. The use of the compounds must be novel per se.

The problem underlying the present application can be therefore redefined as the provision of further pyrazolyl compounds useful in treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc....

The inventions 1 and 2 mentioned above are different solutions to this problem, which do not share any novel common feature. Due to the fact that compounds having the common structural feature useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc... are already known from the prior art and due to the fact that no other technical features can be regarded as special technical features in the sense of rule 13.2 PCT, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the two inventions claimed in the present application in the sense of rule 13.1 PCT.

Since compounds of formula Ia and Ib are already known from the prior art documents cited above, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept between the provision of further compounds of formulas Ia and Ib for use in treating cancer or other diseases (inventions 1 and 2) and alternative processes for their preparation (invention 3) in the sense of rule 13.1 PCT.

Re Item V.

A) Invention 1: (claims 1 partly, 2-19 complete, 20-25 partly, 29-36 partly, 39 partly, 41 partly, 44-46 partly, 47 completely, 49 partly, 56-76 partly)

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 September 2002
- D2: WO 03/055860 A (RIBOTARGETS LIMITED) 10 July 2003
- D3: WO 2004/022055 A (AMGEN INC) 18 March 2004
- D4: CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 30, no. 5, 1994, p. 580-583

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/003654

- D5: J.O.C., vol. 65, no. 21, 2000, pages 7010-7019, XP002385666
D6: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; 1972, retrieved from STN accession no. 1972:153662
Database accession no. 76:153662
D7: WO 03/051358 A (PHARMACIA ITALIA SPA) 26 June 2003
D8: WO 02/094808 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C) 28 November 2002 cited in
the application

2. Novelty

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-25, 59, 60, 62-76 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the teaching of D1-D6; see especially the relevant passages cited in the search report for each cited document respectively.

2.2 It is pointed out that D1-D3 disclose also families of compounds falling under the scope of present claim 1 useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc.. so that D1-D3 may not be regarded as accidental anticipations. Consequently, in limiting the claims over the prior art D1-D3 not only the individual compounds disclosed in D1-D3 but the whole overlapping area should be deleted. Accordingly the limitation of the claims should be made in a "positive way", that means that a list of disclaimers will not be accepted.

2.3 Document D7 describes structurally very close pyrazole derivatives also active as kinase inhibitors, which differ from the claimed compounds according to formulas Ia and Ib at least by the nature of the substituent R⁷, which substituent corresponds to present substituent R¹.

2.4 Document D8 refers also to RAF kinase inhibitors which differ structurally by the presence of an imidazole radical in their structure instead of a pyrazole one.

3. Inventive step

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

112
International application No.

PCT/US2006/003654

3.1 D1-D3 and D7 are considered to represent equally the closest prior art, since it also disclose pyrazole derivatives useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc...

Starting from D1-D3 and D7 the problem underlying the present application should be seen in the provision of further pyrazole derivatives useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc....

3.2 It is stressed that the application does not contain any biological data showing that the problem as defined above has been actually solved by the compounds of claims 29-36, 39, 41, 44-47, 49, 56-58. However due to the fact that D1-D3 and D7 relate to similar pyrazole derivatives it could be assumed that the compounds according to claims 29-36, 39, 41, 44-47, 49, 56-58 may have an inhibiting Raf kinase activity, thus being useful for treating cancer and other diseases.

3.3 For a skilled person, in view of the technical teaching of the prior art documents D1-D3 and D7 taken separately or in combination, and considering the significant structural differences between the claimed compounds of formulas IIa-XIb according to claims 29-36, 39, 41, 44-47, 49 and those of the prior art D1-D3, the proposed solution to the abovementioned problem was not foreseeable. From D1 (see claim 1) the skilled person knows that pyrazolyl and imidazolyl (see claim 1, structures (c), (f)) and (b)) are equivalent groups. However there is no indication in D1-D3, D7 nor in D8 (imidazolyl structure) which would incite the skilled person to replace the bicyclic residue described in D1-D3 or D7 (e.g. D1, benzoimidazolyl group; D2, benzo(1,4)dioxinyl; D3, D7, naphthyl) with the substituted indanyl group as described for the imidazolyl compounds of D8, thus rendering the compounds of formulas IIa-XIb according to claims 29-36, 39, 41, 44-47, 49 non obvious over the prior art.

Consequently claims 29-36, 39, 41, 44-47 and 49 meet the criteria of Art. 33 (3) PCT.

3.4 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 56-57 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT for the following reasons:

The compounds of formulas XIVa-XVd according to claims 56-57 represent obvious

alternatives over the technical teaching described in D3.

Document D3 does not disclose explicitly the compounds according to formulas XIVa-XVd, however this document refers to the hydroxy substituted naphthyl group (see especially claims 1 and 6, definition of R³) as a possible bicyclic residue as well as the group R⁴, which corresponds to present substituent X, being a phenyl or a pyridyl group (see claims 1, 10, 11; examples), thus resulting to the subject-matter of present claims 56-57.

B) Invention 2 (claims 1 partly, 20-25 partly, 26-28, 29-36 partly, 37-38, 39 partly, 40, 41 partly, 42-43, 44-46 partly, 48, 49 partly, 50-55, 56-76 partly)

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 September 2002
- D2: WO 02/094833 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 November 2002
- D3: WO 2004/050659 A (ELI LILLY AND COMPANY) 17 June 2004
- D4: WO 2004/014900 A (ELI LILLY AND COMPANY) 19 February 2004
- D5: WO 2004/026871 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1 April 2004

2. Novelty

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 partly, 20, 21, 26, 28, 60, 62-71 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the teaching of D1 and D2; see especially the relevant passages cited in the search report for each cited document respectively.

2.2 It is pointed out that D1 discloses also a family of compounds as well as specific examples (see e.g. n° 444, 474, 488, 495, 517) falling under the scope of present claim 1 useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders, etc.. so that D1 may not be regarded as an accidental anticipation. Consequently, in limiting the claims over the prior art D1 not only the individual compounds disclosed in D1 but the whole overlapping area should be deleted.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/003654

Accordingly the limitation of the claims should be made in a "positive way", that means that a list of disclaimers will not be accepted.

2.3 Documents D2 discloses a family of compounds defined by a general structural formula which overlaps with the family of compounds defined by general formula (Ia) of present claim 1, see D2, the relevant passages cited in the search report, especially claim 1, the definition of X being an oxygen or a sulfur atom with R¹ being phenyl, pyridine, etc.. and R² being quinoline, quinazoline or benzodioxole

It is pointed out that the overlapping area cannot be considered to be small and that the compounds of D2 are also useful for treating cancer, atherosclerosis, Alzheimer's diseases etc... It is furthermore states that the teaching of a cited document is not confined to the detailed information given in the examples of how the invention is carried out, but embraces any information in the claims and description enabling a person skilled in the art to carry out the invention (see especially examples 363 wherein X is an oxygen atom and examples 13-16 or 109 wherein R¹ according to D2 is a pyridinyl group and R² is a quinolinyl, a naphthalenyl or a benzodioxolyl group).

In limiting the claims over the prior art D2 the whole overlapping area should be deleted in a "positive way".

2.4 Documents D3-D5 refer to structurally similar compounds also useful for treating cancer, atherosclerosis, Alzheimer's diseases etc...which differ in that R¹ and R² together do not form a fused ring having at least two hetero atoms according to present claim 1 (only one hetero atom).

The subject-matter of invention 2 is therefore considered to be novel over D3-D5.

3. Inventive step

3.1 D1 and D2 are considered to represent equally the closest prior art, since it also disclose pyrazole derivatives wherein R¹ and R² according to present formula (Ia) together do form a fused ring having at least two hetero atoms useful for treating cancer or other diseases like chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders, Alzheimer's diseases etc...

3.2 Starting from D1-D2 the problem underlying the present application should be seen in the provision of further pyrazole derivatives useful for treating cancer or other diseases like

chronic myelogenous leukemia, diabetes psoriasis, atherosclerosis, allergic disorders, immunodeficiency disorders etc....

3.3 It is stressed that the application does not contain any biological data showing that the problem as defined above has been actually solved by the compounds of claims 22-25, 27, 29-36 part, 37-38, 39 part, 40, 41 part, 42-43, 44-46 part, 48, 49 part, 50-55 and 56-58 part.

Furthermore only **one** compound falling under the scope of the present invention has been exemplified, see especially page 86, example 7.

From the technical teaching of D1 or D2 it is not obvious that a pyrazolo(1,5-a) pyrimidinyl structure as given in example 7 represents an alternative to the pyrazolo-heterocyclic derivatives described in D1 (imidazolyl) or D2 (morpholinyl), so that it could **not** be assumed that the compounds according to claims 22-25, 27, 29-36 part, 37-38, 39 part, 40, 41 part, 42-43, 44-46 part, 48, 49 part, 50-55 and 56-58 part, may be a solution to the problem as defined above; thus an inventive step for the subject-matter of these claims cannot be acknowledged.

C) Invention 3 (claims 78-80)

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/094833 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 November 2002

D2: WO 02/072576 A (PFIZER PRODUCTS INC) 19 September 2002

D3: WO 2004/050659 A (ELI LILLY AND COMPANY) 17 June 2004

2. Novelty

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 77 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the teaching of D1. Indeed, D1 refers to a process for the preparation of compounds according to present formula (Ia) wherein R¹ and R² together do form a fused ring having at least two hetero atoms selected from O or S (see claim 1) using a fused A-ring boronic acid compound (see page 52, scheme III; page 53, lines 6-12 (step i); ex. 109).

2.2 D2 describes also a process for the preparation of compounds according to present

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/003654

formula (Ia) wherein R¹ and R² together do form a fused ring having at least two hetero atoms selected from O, S and N (see claim 1, p. 263, lines 14-17; examples 444, 474, 488, 495 and 517) which differs from the claimed process in that no boronic acid intermediate is used.

2.3 D3 (see especially p. 27, scheme VII; examples 2, 4-7, etc...) refers to analogy processes for the preparation of structurally different compounds wherein R¹ and R² together do **not** form a fused ring having at least two hetero atoms in a similar procedure using boronic acid intermediates.

3. Inventive step

3.1 According to page 9, lines 6-9, the problem to be solved by the present invention is to provide alternative processes for preparing compounds of formulas (Ia) and (Ib).

3.2 In view of the examples it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical measures of the processes of claims 78-80.

3.3 The proposed solution according to claims 78-80 is however considered to be obvious. Indeed, the claimed processes are analogous processes of those described by D3 (scheme VII), since the starting materials are different but of similar constitution (pyrazolo-intermediates) to the starting compounds previously used in the known processes using boronic acid intermediates.

Analogous processes are per se not inventive.

COMPUESTOS INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud no provisional presentada bajo el 37 CFR §1.53(b), reivindica el beneficio bajo el 35 USC §119(e) de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con serie No. 60/650,050 presentada el 4 de febrero de 2005, la cual es incorporada a manera de referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] En un aspecto, la invención se relaciona con novedosos compuestos pirazolilo los cuales son inhibidores de la quinasa Raf, al igual que composiciones que contienen estos compuestos y métodos de uso. Los compuestos pirazolilo son útiles para inhibir la quinasa Raf y para tratar trastornos mediados por ella. La invención también se relaciona con métodos de uso de los compuestos pirazolilo para el diagnóstico in vitro, in situ, e in vivo o el tratamiento de células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La cascada de quinasas Raf/MEK/ERK (quinasa extracelular regulada por la señal) es esencial en la transmisión de las señales provenientes de receptores de membrana a factores de transcripción que controlan la expresión de genes que culmina en la regulación del avance del ciclo celular (Robinson, MJ y Cobb, MH (1997) Curr. Opin. Cell Biol. 9:180-186). Esta cascada puede evitar la muerte celular a través de la activación de ERK2 y p90(Rsk) y la fosforilación de proteínas apoptóticas y reguladoras del ciclo celular (Shelton JG y otros (2003) Oncogene. 22(16):2478-92). La cascada de las quinasas PI3K/Akt también controla la apoptosis y puede fosforilar muchas proteínas apoptóticas y reguladoras del ciclo celular. Estas rutas se entrecruzan a medida que la Akt pueda fosforilar la Raf (creciendo rápidamente el Fibrosarcoma) y resultan en su inactivación, y puede requerirse la Raf por los efectos anti-apoptóticos de la

Akt. La Raf es una proteína serina-treonina quinasa de importancia crucial que participa en la transmisión de los mensajes de crecimiento, anti-apoptóticos y de diferenciación. Estas señales pueden ser iniciadas después de la unión del receptor y son transmitidas a los miembros de la cascada de las MAP quinasas que posteriormente activan los factores de transcripción que controla la expresión de genes. La Raf es una familia multigénica que expresa las oncoproteínas quinasas: Raf-1, A-Raf y B-Raf (McCubrey JA. y otros (1998) *Leucemia (Leucemia)*. 12(12):1903-1929; Ikawa y otros (1988) *Mol. and Cell. Biol.* 8(6):2651-2654; Sithanandam y otros (1990) *Oncogene* 5:1775-1780; Konishi y otros (1995) *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 216(2):526-534). Todas las tres quinasas Raf se encuentran funcionalmente presentes en ciertas células humanas hematopoyéticas, y su expresión anormal puede resultar en la anulación de la dependencia de la citoquina. Sus mecanismos reguladores difieren debido a que la C-Raf y la A-Raf requieren fosforilación adicional de la serina y la tirosina dentro de la región N del dominio de la quinasa para una actividad completa (Mason y otros (1999) *EMBO J.* 18:2137-2148), y la B-Raf tiene una actividad basal de quinasa mucho más alta que ya sea la A-Raf o la C-Raf. Las tres oncoproteínas Raf juegan papeles cruciales en la transmisión de señales mitogénicas y anti-apoptóticas. Se ha demostrado recientemente que la B-Raf es frecuentemente mutada en diversos cánceres humanos (Wan y otros (2004) *Cell (Célula)* 116:855-867). El desarrollo de inhibidores específicos de la Raf puede probar su eficacia en la terapia del cáncer. La serina/treonina quinasa citoplásmica B-Raf y el receptor de las tirosina quinasas de la familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) son frecuentemente activados en el cáncer por medio de mutaciones de un aminoácido equivalente. Los estudios estructurales han proporcionado importantes entendimientos sobre la razón por la cual estas quinasas tan diferentes comparten zonas activas oncogénicas similares y la razón por la cual la región de yuxtamembrana de PDGFR es también un blanco oncogénico frecuente (Dibb NJ (2004) *Nature Reviews. Cancer. (Reseñas de Naturaleza. Cáncer)* 4(9):718-27).

no

- [0004] La transformación de los melanocitos normales en células del melanoma es llevada a cabo por medio de la activación de las rutas estimuladoras del crecimiento, conduciendo típicamente a la proliferación celular, y a la inactivación de las rutas apoptóticas y supresoras de tumores. Los inhibidores, con moléculas pequeñas, de proteínas en las rutas estimuladoras de crecimiento están bajo una activa investigación, y su aplicación a los pacientes de melanoma representaría una nueva estrategia de tratamiento para inhibir la proliferación celular o inducir la muerte celular (Polsky D. (2003) *Oncogene*, 22(20):3087-91; Konopleva, M y otros (2003) *Blood (Sangre)*, 102(11):625a).
- [0005] La B-Raf codifica una quinasa regulada por Ras que media el crecimiento celular y la activación de la ruta de la quinasa de la transformación maligna que controla el crecimiento y la supervivencia celular. La activación de la ruta Ras/Raf/MEK resulta en una cascada de eventos de la superficie celular al núcleo afectando finalmente la proliferación celular, la apoptosis, la diferenciación y la transformación. La Raf es una enzima efectora descendente del Ras. Cuando se activa, la Raf procede a activar las quinasas MEK1 y MEK2, las cuales, a su vez, fosforilan y activan ERK1 y ERK2, las cuales se desplazan al núcleo en donde ellas estimulan las rutas requeridas para la iniciación de la traducción y la activación de la transcripción que conduce a la proliferación (Sorbera y otros (2002) *Drugs of the Future (Medicamentos del Futuro)* 27(12):1141-1147). La activación de las mutaciones de B-Raf se ha identificado en el 66% de los melanomas y en un porcentaje más pequeño de muchos otros cánceres humanos. Las mutaciones de la B-Raf también cuentan para la activación de la ruta de las MAP quinasas comunes en carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs) incluyendo la V600E y otras mutaciones identificadas como novedosas, que alteran residuos importantes en la fosforilación de la B-Raf mediada por la AKT, lo cual sugiere que la alteración de la inhibición de la B-Raf inducida por la AKT puede jugar un papel en la transformación maligna. Aunque >90% de las mutaciones de la B-Raf en el melanoma involucran el codón 600 (57 de 60),

121

8 de 9 mutaciones de la B-Raf reportadas a la fecha en NSCLC no son V600 (89%; $P < 10^{-7}$), sugiriendo fuertemente que las mutaciones de la B-Raf en el NSCLC son cualitativamente diferentes de aquellas en el melanoma; de este modo, pueden haber diferencias terapéuticas entre el cáncer de pulmón y el melanoma en respuesta a los inhibidores de la Raf (Karasarides y otros (2004) *Oncogene* 23(37):6292-6298; Bollag y otros (2003) *Current Opinion in Invest. Drugs* 4(12): 1436-1441). Aunque poco común, las mutaciones de la B-Raf en cánceres de pulmón humanos pueden identificar un subconjunto de tumores sensibles a la terapia apuntada (Brose MS y otros (2002) *Cancer Research (Investigación en Cáncer)* 62(23):6997-7000; US 2005/267060).

[0006] Las proteínas quinasas Raf son componentes cruciales de las rutas de transducción de señales por medio de las cuales estímulos extracelulares específicos provocan respuestas celulares precisas en células de mamíferos. Los receptores activados de la superficie celular activan las proteínas ras/rap en la cara interna de la membrana plasmática, la cual a su vez selecciona y activa las proteínas Raf. Las proteínas Raf activadas fosforilan y activan las proteínas quinasas intracelulares MEK1 y MEK2. A su vez, las MEKs activadas catalizan la fosforilación y la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) p42/p44. Se conoce una variedad de sustratos citoplásmicos y nucleares de la MAPK, los cuales directamente o indirectamente contribuyen a la respuesta celular para el cambio del entorno. De hecho, se ha demostrado que la mutación B-Raf pronostica sensibilidad a la inhibición farmacológica de MEK por inhibidores de moléculas pequeñas, al limitar el crecimiento tumoral en xenotransplantes B-Raf mutantes (Solit y otros (2005) *Nature Letters to Editor (Cartas de Naturaleza al Editor)* 6 Nov 2005, doi:10.1038). Tres genes distintos se han identificado en mamíferos que codifican las proteínas Raf; A-Raf, B-Raf y C-Raf (también conocida como Raf-1) y las variantes isomórficas que resultan del empalme diferencial del mRNA son conocidas. En particular, se ha sugerido que la B-Raf es la mayor isoforma Raf activada por la neurotrofina, factor de crecimiento nervioso (NGF), para

la señalización extracelular inducida por el NGF por medio de la activación de la quinasa (York y otros (2000) Mol. and Cell. Biol. 20(21):8069-8083).

[0007] Los medicamentos para la quimioterapia del cáncer típicamente tienen un índice terapéutico angosto, y a menudo las respuestas producidas son solo apenas paliativas al igual que impredecibles. Por el contrario, la terapia focalizada, que se ha introducido en los años recientes, está dirigida en contra de moléculas específicas de cáncer y de rutas de señalización y, de esta manera, tiene toxicidades no específicas más limitadas. Las tirosina quinasas son un objetivo especialmente importante debido a que ellas juegan un papel importante en la modulación de la señalización del factor de crecimiento (Arora y otros (2005) Jour, of Pharm. and Exp. Ther. 315(3):971 -979). Los inhibidores, con moléculas pequeñas, de tirosina quinasa compiten con el sitio de unión de ATP del dominio catalítico de varias tirosina quinasas oncogénicas (Fabian y otros. (2005) Nature Biotechnology (Biotecnología de la Naturaleza) 23(3):329-336). Se ha encontrado que varios inhibidores de las tirosina quinasas (TKIs) tienen actividad antitumoral efectiva y han sido aprobados o están en ensayos clínicos, incluyendo el mesilato de imatinib (STI571; Gleevec), gefitinib (Iressa), erlotinib (OSI-1774; Tarceva), lapatinib (GW-572016), canertinib (CI-1033), semaxinib (SU5416), vatalanib (PTK787/ZK222584), sorafenib (BAY 43-9006), sutent (SU411248), y leflunomida (SU101). Los TKIs son, de este modo, una nueva clase importante de terapia focalizada que interfiere con rutas de señalización celulares específicas y, de esta manera, permiten la terapia específica para el objetivo para afecciones seleccionadas. La ruta Raf/MEK/ERK es el foco de los intensos esfuerzos en el descubrimiento de medicamentos (Thompson y otros (2005) Current Opinion in Pharmacology (Opinión Actual en Farmacología) 5(4):350-356; Sridhar y otros (2005) Molecular Cancer Therapeutics (Terapias Moleculares en Cáncer) 4(4):677-685).

[0008] Se han sugerido inhibidores de las quinasas Raf para el uso en la interrupción del crecimiento de células tumorales y, por lo tanto, en el tratamiento de cánceres, por ejemplo, linfoma histiocítico, adenocarcinoma



de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma pancreático y de seno; y también en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos asociados con degeneración neuronal resultante de eventos isquémicos, incluyendo la isquemia cerebral después del paro cardíaco, el ataque fulminante, y la demencia multiinfarto, y también después de eventos isquémicos cerebrales tales como aquellos resultantes de traumatismo craneal, cirugía y/o durante el parto (Strumberg y otros. (2005) *Onkologie* 28(2):101-107). El Sorafenib (NEXAVAR™; BAY-43-9006; Bayer y Onyx) es un inhibidor citostático multiquinasa oral, aprobado por la FDA para el carcinoma avanzado de células renales, y está siendo desarrollado para el tratamiento potencial de diversos cánceres adicionales (Ahmad y otros (2004) *Clinical Cancer Res.* 10(18, Pt. 2):6388S-6392S; Lee y otros (2003) *Current Opinion in Invest. Drugs* 4(6):757-763). El Sorafenib impide el crecimiento de tumores por medio de la inhibición de la proliferación de células tumorales y la angiogénesis tumoral (Clark y otros (2005) *Clinical Cancer Res.* 11(15):5472-5480; Yu y otros (2005) *Oncogene* 24(46):6861- 6869; Wilhelm y otros (2004) *Cancer Res.* 64(19):7099-7109).

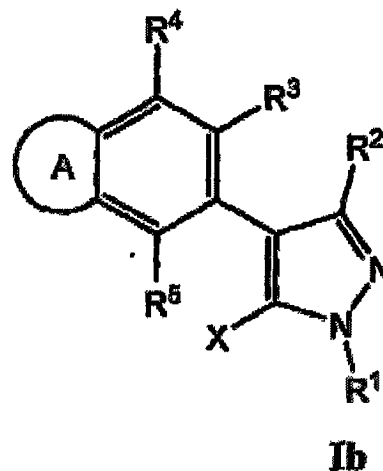
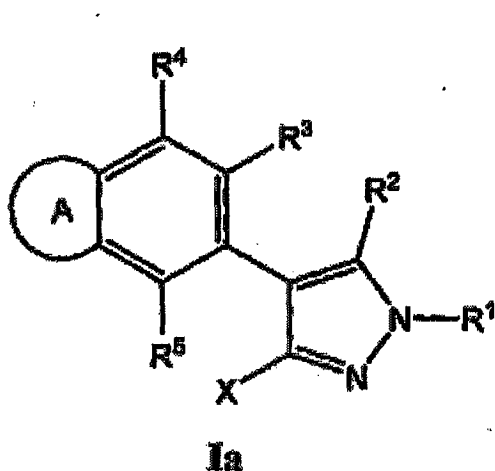
[0009] El uso de estas terapias focalizadas no es sin limitaciones tales como el desarrollo de resistencia y la falta de respuesta tumoral en la población general. La disponibilidad de inhibidores más nuevos y la selección mejorada de pacientes ayudará a superar estos problemas en el futuro. Allí permanece una necesidad significativa de desarrollar inhibidores de quinasas Raf para el tratamiento de tumores sólidos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] En un aspecto, la invención se relaciona con un grupo de compuestos novedosos que son inhibidores de las quinasas Raf, en particular inhibidores de la quinasa B-Raf. Los compuestos de la invención pueden ser empleados en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer. Ciertos trastornos hiperproliferativos son caracterizados por la sobreactivación de la función de la quinasa Raf, por

ejemplo, por mutaciones o sobreexpresión de la proteína. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del melanoma y otros cánceres de la piel, y en diversas etapas del avance de la enfermedad.

[0011] En un aspecto, los compuestos de la invención incluyen un grupo de compuestos pirazol novedosos que tienen las fórmulas Ia y Ib.



[0012] y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

[0013] el anillo A es: (i) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de O, N, y S, (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros fusionado, de manera opcional, a un heterociclo de 5 o 6 miembros, o (iii) un anillo fenil, en donde dichos anillos heterocíclico, carbocíclico y fenil se encuentran sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $=NOR^{20}$, $=NR^{20}$, $=N+(O)OR^{20}$, $=NNR^{20}R^{21}$, $=O$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbocicilil C_3-C_{12} , heterocicilil C_2-C_{20} , y un grupo protector, y en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, carbocicilil y heterocicilil son sustituidos, de

manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbociclil C_3-C_{12} , y heterociclil C_2-C_{20} ;

[0014] X es seleccionado a partir de heterociclil C_2-C_{20} , un carbociclil C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} , en donde dicho heterociclo, carbociclil y aril se encuentran substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 – 7 miembros en el anillo, lactona con 5 – 7 miembros en el anillo, sultama con 5 – 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil están substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

[0015] R^1 es seleccionado a partir de H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , $(alquil\ C_1-C_8)NR^{20}R^{21}$, heterociclil C_2-C_{20} , carbociclil C_3-C_{12} , y aril C_6-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, heterociclo, carbociclil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, -



$C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, OR^{20} , CN , $C(=O)NR^{20}R^{21}$, $C(=O)OR^{20}$, alquil, (alquil C_1-C_8) $NR^{20}R^{21}$, y heterociclil;

[0016] R^2 es seleccionado a partir de H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(O)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil,

[0017] o R^1 y R^2 de la Fórmula 1a junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos, forman, de manera opcional, un anillo heterociclo fusionado, de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N y S, en donde dicho anillo heterociclo es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos

seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterocicilil;

[0018] R^3 , R^4 , y R^5 son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-\text{C(=Y)}\text{R}^{20}$, $-\text{C(=Y)}\text{OR}^{20}$, $-\text{C(=Y)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(=Y)}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(=Y)}\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{23}\text{C(=Y)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC(=Y)}\text{R}^{20}$, $-\text{OC(=Y)}\text{OR}^{20}$, $-\text{OC(=Y)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OS(O)}_2(\text{OR}^{20})$, $-\text{OP(=Y)}(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{OP(OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{P(=Y)}(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{P(=Y)}(\text{OR}^{23})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)}(\text{OR}^{20})$, $-\text{S(O)}_2(\text{OR}^{20})$, $-\text{SC(=Y)}\text{R}^{20}$, $-\text{SC(=Y)}\text{OR}^{20}$, $-\text{SC(=Y)}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenil $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinil $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbocicilil $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, aril $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, y heterocicilil $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterocicilil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterocicilil;

[0019] R^{20} y R^{21} son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenil $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinil $\text{C}_2\text{-C}_8$, aril $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, heterocicilil $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, y un grupo protector, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, y heterocicilil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-\text{C(=Y)}\text{R}^a$, $-\text{C(=Y)}\text{OR}^a$, $-\text{C(=Y)}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(=Y)}\text{R}^a$, $-\text{OC(=Y)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(=Y)}\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OS(O)}_2(\text{OR}^a)$, $-\text{OP(=Y)}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$, $-\text{OP(OR}^a)(\text{OR}^b)$, $-\text{P(=Y)}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$, $-\text{P(=Y)}(\text{OR})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(O)}\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S(O)}(\text{OR}^a)$, $-\text{S(O)}_2(\text{OR}^a)$, $-\text{SC(=Y)}\text{R}^a$, $-\text{SC(=Y)}\text{OR}^a$, y $-\text{SC(=Y)}\text{NR}^a\text{R}^b$,

[0020] o R^{20} y R^{21} junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, alquil, alquenil y alquinil;

- [0021] R^{23} es H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , heterociclil C_2-C_{20} , o un grupo protector;
- [0022] R^a y R^b son, de manera independiente, H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , o heterociclil C_2-C_{20} ;
- [0023] Y es, de manera independiente, O, S, NR^{20} , $^+N(O)R^{20}$, $N(OR^{20})$, $^+N(O)(OR^{20})$, o $N-NR^{20}R^{21}$; y
- [0024] El grupo protector es seleccionado a partir de trialkylsilyl, dialkylphenylsilyl, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, ftalimido, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc), y tetrahidropiranyl.
- [0025] Un aspecto de la invención es proporcionar métodos de inhibición de la actividad de la quinasa Raf por medio del contacto de estas enzimas con una cantidad inhibitoria efectiva de los inhibidores novedosos de la presente invención, o una composición que contiene estos compuestos.
- [0026] Otro aspecto de la invención son métodos de tratamiento tales como, pero sin limitarse a, un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer), enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa, o enfermedad inflamatoria, por medio de la administración a un mamífero, con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención, o una composición que contiene el compuesto y un portador o excipiente.
- [0027] Otro aspecto de la invención son los métodos de tratar el cáncer al administrar a un mamífero, con necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anti-cancerosas.
- [0028] Esta invención también proporciona un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, tales como, pero sin limitarse a, un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer), enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa, o enfermedad inflamatoria.

199a

- [0029] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, tales como, pero sin limitarse a, un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer), enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa, o enfermedad inflamatoria.
- [0030] Otro aspecto de la invención incluye artículos de fabricación, esto es, conjuntos que comprenden un compuesto pirazolil de Fórmulas Ia o Ib, un recipiente, y un inserto o etiqueta del paquete indicando un tratamiento.
- [0031] Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de síntesis, métodos de separación, y métodos de purificación de los compuestos pirazolil de Fórmula Ia y Ib. Además, la invención incluye intermediarios novedosos para preparar los compuestos pirazolil de Fórmula Ia y Ib.
- [0032] Ventajas adicionales y características novedosas de esta invención deberán ser establecidas en parte en la descripción que sigue, y en parte llegarán a ser evidentes para aquellos versados en la material al examinar la siguiente descripción, o pueden ser asimiladas por medio de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden ser materializadas y alcanzadas por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos señalados, de manera particular, en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARIZANTES

- [0033] Ahora se hará referencia, en detalle, a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos son ilustrados en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Aunque la invención será descrita junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que ellas no tienen la intención de limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, las cuales pueden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención como se definió por las reivindicaciones. Una persona versada en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes

a aquellos descritos aquí, los cuales podrían ser empleados en la práctica de la presente invención. La presente invención no está, en modo alguno, limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la literatura, patentes y materiales similares incorporados se diferencie de, o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, esta solicitud prevalece.

DEFINICIONES

[0034] A menos que se establezca de otra manera, los siguientes términos y frases, como se emplean aquí, están proyectadas para tener los siguientes significados:

[0035] El término "alquil", como se emplea aquí, hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a dieciocho átomos de carbono, en donde el radical alquil puede ser substituido, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes, descritos a continuación. Ejemplos de grupos alquil incluyen mitades hidrocarburo C₁-C₈, tales como metil (Me, -CH₃), etil (Et, -CH₂CH₃), 1-propil (n-Pr, n-propil, -CH₂CH₂CH₃), 2-propil (i-Pr, i-propil, -CH(CH₃)₂), 1-butil (n-Bu, n-butil, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butil (s-Bu, s-butil, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butil, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexil (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentil (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptil, 1-octil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, y ciclooctil. Los grupos alquil son

B1

substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0036] El término "alquenil" hace referencia un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a dieciocho átomos de carbono con al menos un sitio de instauración, esto es, un enlace doble carbono-carbono, sp^2 , en donde el radical alquenil puede ser substituido, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenil o vinil ($-CH=CH_2$), alil ($-CH_2CH=CH_2$), 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, 5-hexenil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, y 1-ciclohex-3-enil. Los grupos alquenil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0037] El término "alquinil" hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de dos a dieciocho átomos de carbono, con al menos un sitio de instauración, esto es, un triple enlace carbono-carbono, sp , en donde el radical alquinil puede ser substituido, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinil ($-C\equiv CH$) y propinil (propargil, $-CH_2C\equiv CH$). Los grupos alquinil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí.

[0038] "Alquilen" hace referencia a un radical hidrocarburo, de cadena recta o ramificada o cíclico, saturado, de 1 – 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros del radical monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno provenientes de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alcano parental. Los radicales alquilen típicos incluyen, pero no se limitan a, metilen ($-CH_2-$) 1,2-etil ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propil ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares. Los grupos alquilen son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí.

132

- [0039] "Alquenilen" hace referencia a un radical hidrocarburo, de cadena ramificada o recta o cíclico, insaturado, de 2 – 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros del radical monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno provenientes de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alqueno parental. Los radicales alquenilen típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etilen ($-\text{CH}=\text{CH}-$). Los grupos alquenilen son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos aquí.
- [0040] "Alquinilen" hace referencia a un radical hidrocarburo, de cadena ramificada o recta o cíclico, insaturado, de 2 – 18 átomos de carbono, y que tiene dos centros del radical monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno provenientes de los mismos átomos de carbono o de dos diferentes de un alquino parental. Los radicales alquinilen típicos incluyen, pero no se limitan a, acetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargil ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$). Los grupos alquinilen son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos aquí.
- [0041] "Aril" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 – 20 átomos de carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno proveniente de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático parental. Algunos grupos aril son representados en las estructuras ejemplarizantes como "Ar". Aril incluye un radical bicíclico que comprende un anillo aromático con un anillo fusionado no – aromático o parcialmente saturado. Los grupos aril típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, benceno substituido, naftaleno, antraceno, bifenil, indenil, indanil, 1,2-dihidronaftalen, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, y similares. Los grupos aril son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos aquí.
- [0042] Los términos "heterociclo," "heterociclii", "anillo heterocíclico" y "heteroaril" se refiere a un radical carbocíclico saturado, parcialmente insaturado (esto es, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples dentro



del anillo), o aromático de 3 a 20 átomos en el anillo, en el cual al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado, de manera independiente, a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo carbonos los átomos remanentes del anillo, en donde uno o más de los átomos del anillo es substituido, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos son descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (Principios de Química Heterocíclica Moderna) (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (La Química de los Compuestos Heterocíclicos, Una serie de Monografías) (John Wiley & Sons, New York, 1950 a la fecha), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. El heterocicli puede ser un radical unido a un carbono o un radical unido a un heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterocicli" también incluye radicales en donde los radicales heterociclo son fusionados con un anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahidropiranil, dihidropiranil, tetrahidrotiopiranil, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanil, piperazinil, homopiperazinil, azetidil, oxetanil, tietanil, homopiperidinil, oxepanil, tiepanil, oxazepinil, diazepinil, tiazepinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, indolinil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioxanil, 1,3-dioxolanil, pirazolinil, ditianil, ditiolanil, dihidropiranil, dihidrotienil, dihidrofuranil, pirazolidinilimidazolinil, imidazolidinil, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil, azabicyclo[2.2.2]hexanil, 3H-indolil quinolizinil y N-piridil ureas. Las mitades spiro también se encuentran incluidas dentro del alcance de esta definición.

B9

Los ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo son substituidos con mitades oxo ($=O$) son pirimidinonil y 1,1-dioxotiomorfolinil. Los grupos heterociclo aquí son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos aquí.

[0043] El término "heteroaril" incluye 1) anillos de 5-, 6-, y 7- miembros monocíclicos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y 2) sistemas de anillos fusionados de 8 a 20 átomos en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de grupos heteroaril son piridinil (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinil), imidazolil, imidazopiridinil, pirimidinil (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinil), pirazolil, triazolil, pirazinil, tetrazolil, furil, tienil, isoxazolil, tiazolil, oxazolil, isotiazolil, pirrolil, quinolinil, isoquinolinil, indolil, bencimidazolil, benzofuranil, cinolinil, indazolil, indolizinil, ftalazinil, piridazinil, triazinil, isoindolil, pteridinil, purinil, oxadiazolil, triazolil, tiadiazolil, furazanil, benzofurazanil, benzotiofenil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinazolinil, quinoxalinil, naftiridinil, y furopiridinil. Los grupos heteroaril son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes descritos aquí.

[0044] El heterociclo puede ser unido a C o unido a N, cuando ello es posible. A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. (2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil).

- [0045] A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.
- [0046] "Carbociclo", "carbociclil" y "cicloalquil" significan un anillo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un monociclo o de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, ciclohexadienil, cicloheptil, ciclooctil, ciclonoil, ciclodecil, cicloundecil, y ciclododecil.
- [0047] "Alquil sustituido", "aril sustituido", "heterociclil sustituido", y "carbociclil sustituido" significan alquil, aril, heterociclil y carbociclil, respectivamente, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son cada uno reemplazados, de manera independiente, con un sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, X, R, O⁻, -OR, -SR, -NR₂, -NR₃, =NR, =N-OR, =O, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NR₂, -SO₃⁻, -SO₃H, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -PO₃, -PO₃H₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(=S)R, -CO₂R, -CO₂⁻, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NR₂, -C(=S)NR₂, y -C(=NR)NR₂, en donde cada X es, de manera independiente, un halógeno (F, Cl, Br, o I), y cada R es, de manera independiente, H, alquil C₁-C₁₈, aril C₆-C₂₀, heterociclo C₃-C₁₄, un grupo



protector o una mitad profármaco. Los grupos alquilen, alquenilen, y alquinilen, como se describieron anteriormente, pueden también ser substituidos de manera similar.

[0048] Los términos "tratar" o "tratamiento" hacen referencia a tanto el tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en donde el propósito es prevenir o retardar (atenuar) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas, la reducción del grado de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeorarse) de la enfermedad, el retardo o disminución del avance de la enfermedad, la mejora o el alivio del estado de la enfermedad, y la disminución (ya sea parcial o total), ya sea detectables o indetectables. El "tratamiento" también puede significar el alargamiento de la supervivencia cuando se compara con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen a aquellos que ya tienen la condición o el trastorno, al igual que a aquellos propensos a tener la condición o el trastorno o aquellos en los cuales la condición o trastorno debe ser evitada.

[0049] La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición, o trastorno particulares, (ii) atenua, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particulares, o (iii) previene o demora el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particulares descritos aquí. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (esto es, disminuir en algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas dentro de órganos periféricos; inhibir (esto es, disminuir en algún grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en algún grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En el grado en el que el fármaco

137

pueda prevenir el crecimiento y/o aniquilar las células cancerosas existentes, este puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede, por ejemplo, ser medida al evaluar el tiempo del avance de la enfermedad (TTP) y/o determinar la velocidad de respuesta (RR).

[0050] El término "biodisponibilidad" hace referencia a la disponibilidad sistémica (esto es, niveles en sangre/plasma) de una cantidad determinada de fármaco administrado a un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medida de tanto el tiempo (velocidad) como de la cantidad total (magnitud) del fármaco que alcanza la circulación general, proveniente de una forma de dosificación administrada.

[0051] Los términos "cancer" y "canceroso" hacen referencia o describen la condición fisiológica en los mamíferos que es típicamente caracterizada por un crecimiento celular sin regularizar. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o malignidades linfoides. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo, el cáncer de células epiteliales), el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), el adenocarcinoma del pulmón y el carcinoma escamoso del pulmón, el cáncer del peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de seno, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorectal, el carcinoma endometrial o uterino, el carcinoma de glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer de la vulva, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma del pene, al igual que el cáncer de cabeza y cuello.

[0052] El término "profármaco", como se emplea en esta solicitud, hace referencia a un precursor o forma derivada de una sustancia

farmacéuticamente activa que es menos citotóxica para las células tumorales cuando se compara con el fármaco parental y es capaz de ser enzimáticamente o hidrolíticamente activada o convertida en la forma parental más activa. Ver, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" (Profármacos en la Quimioterapia del Cáncer) *Biochemical Society Transactions* (Transacciones de la Sociedad Bioquímica), 14, pp. 375-382, 615ª Encuentro Belfast (1986) y Stella y otros, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," (Profármacos: Un Enfoque Químico hacia la Entrega Focalizada de Fármacos) *Directed Drug Delivery* (Entrega Dirigida de Fármacos), Borchardt y otros, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados con D-aminoácido, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos 5-fluorouridina, los cuales pueden ser convertidos en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden ser derivados en una forma profármaco para uso en esta invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos agentes quimioterapéuticos descritos anteriormente.

[0053] Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo, la cual es útil para la entrega de un medicamento (tal como los inhibidores de Raf revelados aquí, y, de manera opcional, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma son comúnmente dispuestos en una formación bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

[0054] El término "inserto del paquete" es empleado para hacer referencia a instrucciones usualmente incluidas en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las

39

contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de tales productos terapéuticos.

- [0055] El término "quiral" hace referencia a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su contra-imagen espejo, mientras que el término "aquiral" hace referencia a moléculas que pueden ser superpuestas sobre su contra-imagen espejo.
- [0056] El término "estereoisómeros" hace referencia a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.
- [0057] "Diastereoisómero" hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes espejo una de la otra. Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden ser separadas bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.
- [0058] Los "enantiómeros" hacen referencia a dos estereoisómeros de un compuesto los cuales no son imágenes espejo que se puedan superponer una sobre la otra.
- [0059] Las definiciones estereoquímicas y las convenciones empeladas aquí generalmente siguen S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (Diccionario de McGraw-Hill de Términos Químicos) (1984) McGraw-Hill Book Company (Compañía de Libros McGraw-Hill), New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds" (Estereoquímica de Compuestos Orgánicos), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, esto es, ellos tienen la habilidad para girar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, son empleados para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) son empleados para especificar el signo de la rotación de la luz polarizada

plana por el compuesto, con (-) o l significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que ellos son imágenes espejo el uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros es a menudo llamada una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

[0060] La frase "sal farmacéuticamente aceptable," como se emplea aquí, hace referencia a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto of la invención. Las sales ejemplarizantes incluyen, pero no están limitadas, a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamoato (esto es, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede involucrar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contra-ion. El contra-ion puede ser cualquier mitad orgánica o inorgánica que estabilice la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contra-iones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contra-iones.

[0061] Un "solvato" hace referencia a una asociación o complejo de una o más moléculas de solventes y un compuesto de la invención. Los ejemplos

de solventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" hace referencia al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

[0062] El término "grupo protector" o "Pg" hace referencia a un sustituyente que es normalmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad particular al tiempo que reaccionan los otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetil, trifluoroacetil, ftalimido, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxycarbonil (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonil (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxil" hace referencia a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la funcionalidad hidroxil. Los grupos protectores de hidroxil adecuados incluyen acetil, triálquilsilil, dialquilsilil, benzoyl, benzyl, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, y tetrahidropiranyl. Un "grupo protector de carboxil" hace referencia a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege la funcionalidad carboxil. Los grupos protectores de carboxil comunes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Fe}$, cianoetil, 2-(trimetilsilil)etil, 2-(trimetilsilil)etoximetil, 2-(p-toluensulfonil)etil, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etil, 2-(difenilfosfino)-etil, nitroetil y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver T. W. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York, 1999; y P. Kocienski, *Protecting Groups* (Grupos Protectores), Tercera Edición, Verlag, 2003.

[0063] El término "animal" hace referencia a humanos (macho o hembra), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales que son fuente de alimento, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies de animales similares.

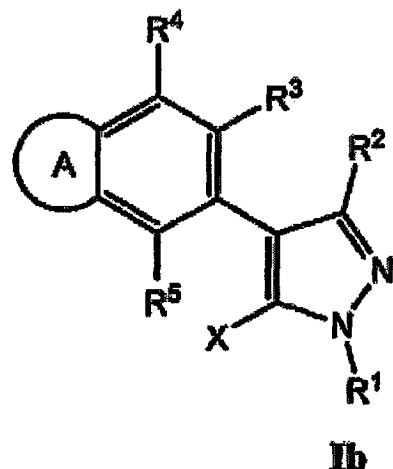
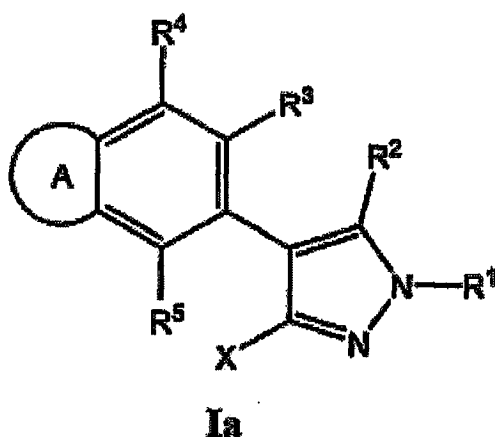
[0064] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible, con los

192

otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero a ser tratado con ella.

COMPUESTOS PIRAZOLIL INHIBIDORES DE RAF

[0065] La presente invención proporciona compuestos que tienen las Formulas Ia y Ib, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento of enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por las quinasas Raf. Los compuestos de Fórmula Ia y Ib incluyen:



[0066] y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

[0067] el anillo A es: (i) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N, y S, (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente fusionado a un heterociclo de 5 o 6 miembros, o (iii) un anillo fenilo, en donde dichos anillos heterocíclico, carbocíclico y fenilo son sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $=NOR^{20}$, $=NR^{20}$, $=N+(O)OR^{20}$, $=NNR^{20}R^{21}$, $=O$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)(NR^{20}R^{21})$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, -

143

S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, carbociclil C₃-C₁₂, heterociclil C₂-C₂₀, y un grupo protector, y en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, carbociclil y heterociclil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, carbociclil C₃-C₁₂ y heterociclil C₂-C₂₀;

[0068] X es seleccionado a partir de un heterociclil C₂-C₂₀, un carbociclil C₃-C₁₂, y un aril C₆-C₂₀, en donde dicho heterociclo, carbociclil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

[0069] R¹ es seleccionado a partir de H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, (alquil-C₁-C₈)NR²⁰R²¹, heterociclil C₂-C₂₀, carbociclil C₃-C₁₂, y aril C₆-

C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, heterociclo, carbocicilil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, OR²⁰, CN, C(=O)NR²⁰R²¹, C(=O)OR²⁰, alquil, (alquil-C₁-C₈)NR²⁰R²¹, y heterocicilil;

[0070] R² es seleccionado a partir de H, F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbocicilil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterocicilil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterocicilil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterocicilil,

[0071] o R¹ y R² de la Fórmula Ia junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos, forman, de manera opcional, un anillo heterociclo fusionado, de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N y S, en donde dicho anillo heterociclo es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈,

alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

[0072] R³, R⁴, y R⁵ son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, carbociclil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterociclil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

[0073] R²⁰ y R²¹ son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, heterociclil C₂-C₂₀, y un grupo protector, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, -C(=Y)R^a, -C(=Y)OR^a, -C(=Y)NR^aR^b, -OR^a, -OC(=Y)R^a, -OC(=Y)OR^a, -OC(=Y)NR^aR^b, -OS(O)₂(OR^a), -OP(=Y)(OR^a)(OR^b), -OP(OR^a)(OR^b), -P(=Y)(OR^a)(OR^b), -P(=Y)(OR)NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(OR^a), -S(O)₂(OR^a), -SC(=Y)R^a, -SC(=Y)OR^a, y -SC(=Y)NR^aR^b,

- [0074] o R^{20} y R^{21} junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo heterocíclico es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, alquil, alquenil y alquinil;
- [0075] R^{23} es H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , heterociclil C_2-C_{20} , o un grupo protector;
- [0076] R^a y R^b son, de manera independiente, H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , o heterociclil C_2-C_{20} ;
- [0077] Y es, de manera independiente, O, S, NR^{20} , $^+N(O)R^{20}$, $N(OR^{20})$, $^+N(O)(OR^{20})$, o $N-NR^{20}R^{21}$; y
- [0078] el grupo protector es seleccionado a partir de trialquilsilil, dialquifenilsilil, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, ftalimido, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc), y tetrahidropirasil.
- [0079] En otra realización, los compuestos de la Fórmula Ia y Ib incluyen, los casos en que:
- [0080] A forma: (i) un anillo heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N, y S, (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, o (iii) un anillo fenilo;
- [0081] X es seleccionado a partir de un heterociclo C_2-C_{20} , un carbociclo C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} ;
- [0082] R^1 es seleccionado a partir de H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_1-C_8 , alquinil C_1-C_8 , un heterociclo C_2-C_{20} , un carbociclo C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} ;
- [0083] R^2 es seleccionado a partir de H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R$, $-C(=Y)OR$, $-C(=Y)NR_2$, $-OR$, $-OC(=Y)R$, $-OC(=Y)OR$, $-OC(=Y)(N(R)_2)$, $-OS(O)_2(OR)$, $-OP(=Y)(OR)_2$, $-OP(OR)_2$, $-PC(=Y)(OR)_2$, $-P(=Y)(OR)NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-SC(=Y)R$, $-SC(=Y)R$, -

SC(=Y)NR₂, haluro de alquil C₁-C₈, alquilsulfonato C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, alquilhidroxil C₁-C₈, alquiltiol C₁-C₈, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, y heterociclo C₂-C₂₀;

[0084] R¹ y R² de la Fórmula Ia forman, de manera opcional, un anillo heterociclo fusionado de 5 o 6 miembros, que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S;

[0085] R³, R⁴, y R⁵ son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, -C(=Y)R, -C(=Y)OR, -C(=Y)NR₂, -NR₂, -⁺R₃, -N(R)C(=Y)R, -N(R)C(=Y)OR, -N(R)C(=Y)NR₂, -OR, -OC(=Y)R, -OC(=Y)OR, -OC(=Y)(N(R)₂), -OS(O)₂(OR), -OP(=Y)(OR)₂, -OP(OR)₂, -P(=Y)(OR)₂, -P(=Y)(OR)NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -SC(=Y)R, -SC(=Y)OR, -SC(=Y)NR₂, haluro de alquil C₁-C₈, alquilsulfonato C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, alquilhidroxil C₁-C₈, alquiltiol C₁-C₈, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, y heterociclo C₂-C₂₀;

[0086] R es H, alquil C₁-C₈, alquenil C₂-C₈, alquinil C₂-C₈, aril C₆-C₂₀, heterociclo C₂-C₂₀, o un grupo protector; y

[0087] Y es, de manera independiente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), o N-NR₂;

[0088] cada alquil, alquenil, alquinil, aril, carbociclo, y heterociclo es substituido, de manera opcional e independiente, con uno o más substituyentes seleccionados a partir de F, Cl, Br, I, OH, O, R, -C(=Y)R, -C(=Y)OR, -C(=Y)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -N(R)C(=Y)R, -N(R)C(=Y)OR, -N(R)C(=Y)N(R)₂, -SR, -OC(=Y)R, -OC(=Y)OR, -OC(=Y)(N(R)₂), -OS(O)₂(OR), -OP(=Y)(OR)₂, -OP(OR)₂, -P(=Y)(OR)₂, -P(=Y)(OR)NR₂, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -SC(=Y)R, -SC(=Y)OR, =Y, y -SC(=Y)(N(R)₂).

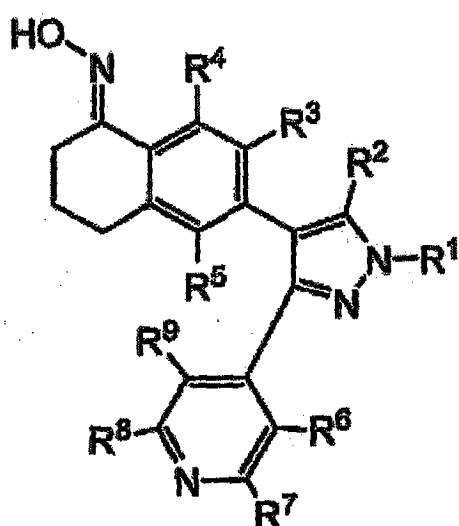
/ 28

[0089] Los compuestos de la Fórmula Ia y Ib son regioisómeros, diferenciándose por la unión del R1 en los átomos de nitrógeno no equivalentes del anillo pirazol. Los compuestos de la Fórmula Ia y Ib incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

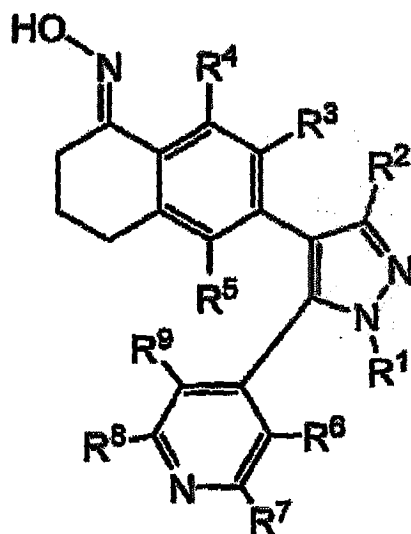
[0090] En ciertas realizaciones, R²⁰ y R²¹ son, de manera opcional e independiente, un grupo protector tal como, pero sin limitarse a, trialkilsilil, dialkylphenylsilil, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, un triarilmetil, ftalimido, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc), o tetrahidropiranil.

[0091] Realizaciones ejemplarizantes del anillo A incluyen un anillo heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N, y S, tales como tetrahidrofuranil, dioxolanil, tetrahidropiranil, tetrahidropiridil, piperazinil, pirrolidinil, piridil, pirimidinil, dihidrotiofenil, tiofenil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, y pirazolil, incluyendo las estructuras ejemplarizantes:

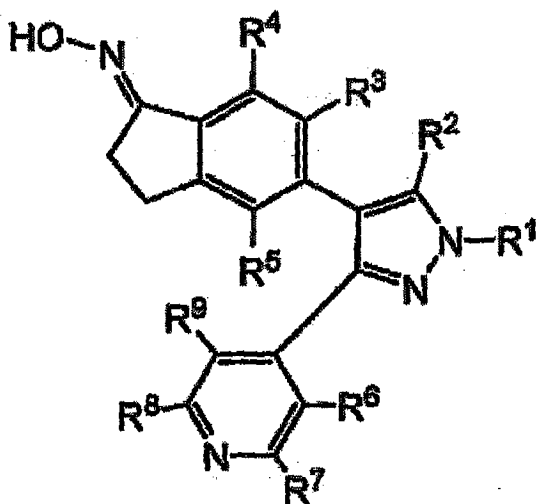
157X



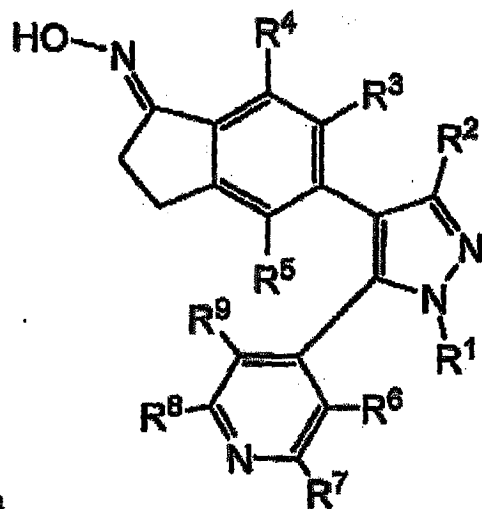
VIIIa



VIIIb



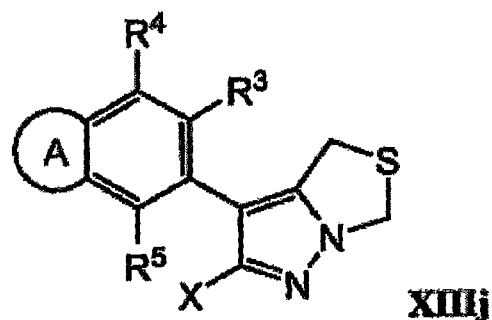
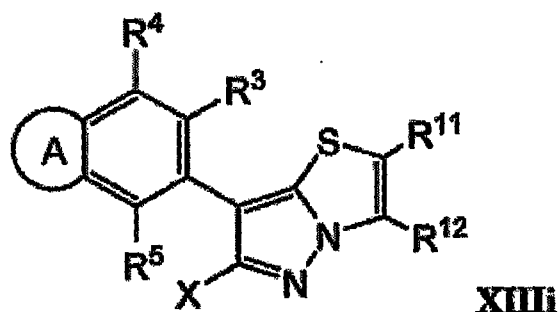
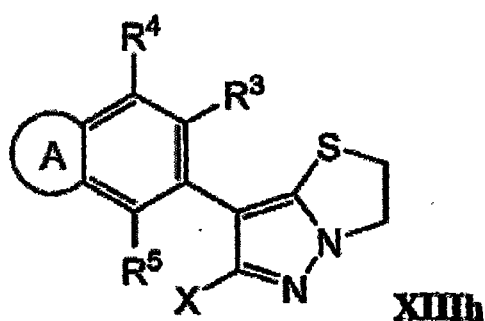
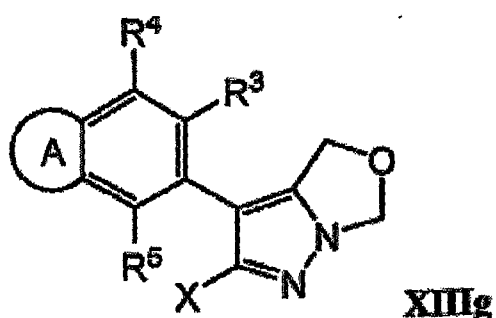
IXa



IXb

[00102] en donde R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbocicilil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterocicilil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterociclo

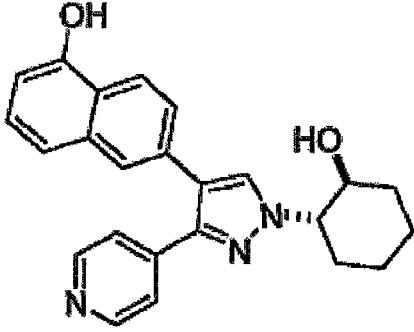
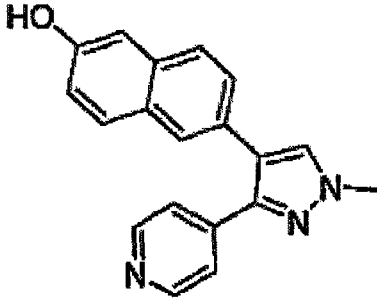
162



[00106] en donde R^{11} , R^{12} , y R^{13} son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclo C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil.

[00107] Las realizaciones ejemplarizantes de los compuestos de las Fórmulas Ia y Ib también incluyen las Fórmulas XIVa-d:

190

159		6-(1-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)naftalen-1-ol
160		6-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)naftalen-2-ol

[00110] Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitarse a: diastereoisómeros, enantiómeros, y atropisómeros al igual que las mezclas de los mismos, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, las formas tanto cis- como trans-, al igual que las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros sencillos de posición como la mezcla de los isómeros de posición, por ejemplo, resultantes de la oxidación de N de los anillos pirimidina y pirazina, o las formas E y Z de las mitades oxima, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

[00111] En las estructuras mostradas aquí, en donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no sea especificada, entonces todos los estereoisómeros son contemplados e incluidos como los compuestos de la

invención. En donde la estereoquímica sea especificada por medio de una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero es especificado y definido de esa manera.

[00112] Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar al igual que solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como sin solvatar.

[00113] También es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" hace referencia a isómeros estructurales de diferentes energías, los cuales son interconvertibles por medio de una barrera baja de energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones enlazados.

[00114] Las mitades hidroxiimino o alcoxiimino (oxima) de los compuestos de la invención, por ejemplo los compuestos de la Fórmula I-XIX, pueden ser ubicados sobre cualquiera de los átomos de carbono del anillo A. La mitad oxima puede existir ya sea como el isómero E o X, o como una mezcla de ambos.

[00115] La presente invención también abarca los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, los cuales son idénticos a aquellos aquí recitados, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular, como se especificaron, son contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplarizantes que pueden ser incorporados dentro de los compuestos de

la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquellos etiquetados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en el tejido de compuestos y/o substratos. Los isótopos de tritio (esto es, ^3H) y carbono-14 (esto es, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la substitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (esto es, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media incrementada in vivo o requisitos de dosificación reducidos) y, por consiguiente, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el substrato. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención pueden ser generalmente preparados por medio de los siguientes procedimientos análogos a aquellos revelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos mostrados aquí más adelante, al substituir un reactivo etiquetado isotópicamente por un reactivo que no ha sido etiquetado isotópicamente.

[00116] SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PIRAZOLIL INHIBIDORES DE
RAF

[00117] Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por medio de rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción aquí contenida. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o son fácilmente preparados empleando métodos bien conocidos por aquellos versados en la materia (por ejemplo, preparados por métodos descritos, de manera general, en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis (Reactivos para Síntesis Orgánica), v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der

183

organischen Chemie (Manual de Química Orgánica de Beilstein), 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

- [00118] Los compuestos de la Fórmulas **la** y **lb** son compuestos pirazolil (pirazolo), los cuales pueden ser fácilmente preparados empleando procedimientos bien conocidos para preparar otros heterociclos, los cuales son descritos, por ejemplo, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Química Heterocíclica Completa), Editores Katrizky y Rees, Pergamon Press, 1984. Los métodos para la síntesis de pirazol también son revelados en: US 5008363; Penning, y otros (1997) Bioorganic & Med. Chem. Letters 7(16):2121-2124; Dombroski y otros (2004) Bioorganic & Med. Chem. Letters 14:919-923; Almansa y otros (2001) J. Med. Chem. 44:350-361; Fray y otros (1995) J. Med. Chem. 38:3524-3535).
- [00119] Los compuestos de la Fórmulas **la** y **lb** pueden ser preparados de manera individual o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1,000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos de las Fórmulas **la** y **lb**. Las bibliotecas de compuestos de la invención pueden ser preparadas por medio de un enfoque combinatorial de 'dividir y mezclar' o por medio de síntesis paralelas múltiples empleando ya sea la química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos para aquellos versados en la materia. De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la Fórmulas **la** y **lb**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- [00120] Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención al igual que intermediarios claves. Para una descripción más detallada de las etapas individuales de la reacción, ver la sección de Ejemplos más adelante. Aquellos versados en la materia se percatarán de que otras rutas sintéticas pueden ser empleadas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales y reactivos de

184

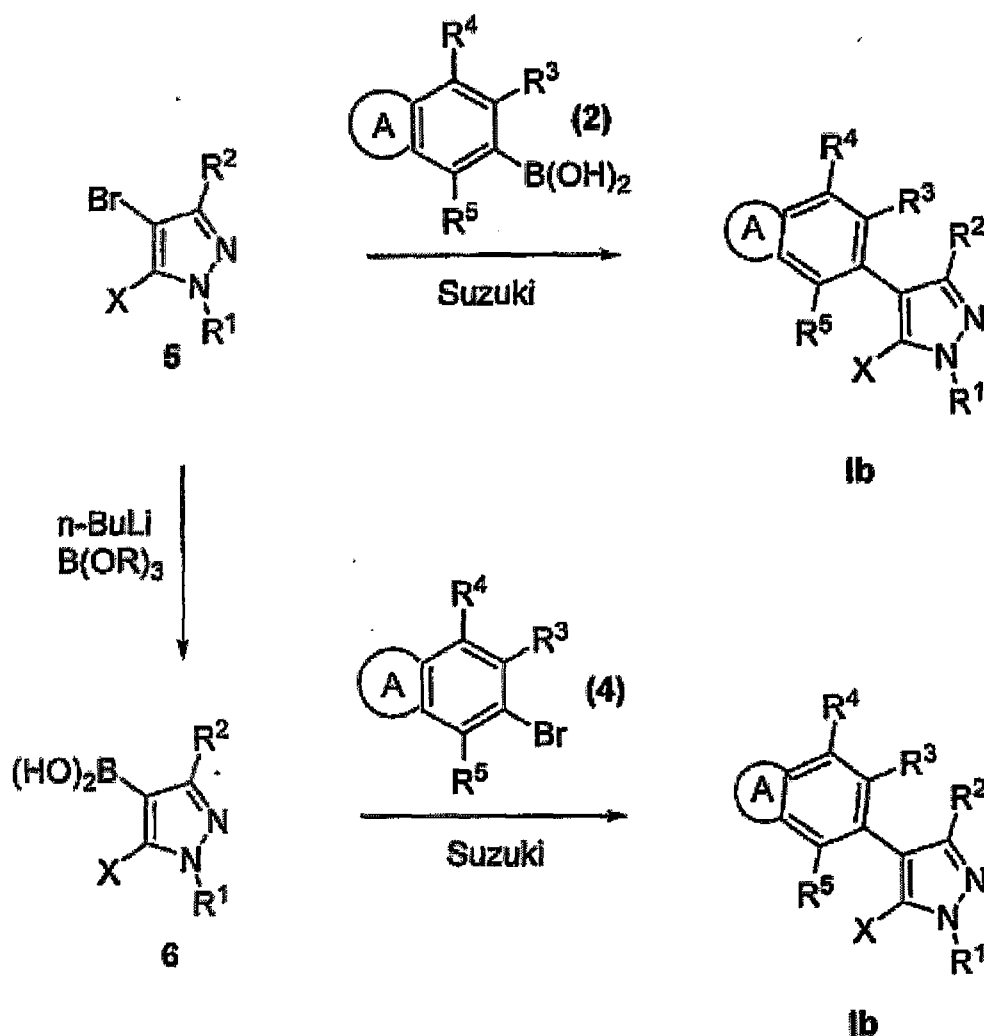
partida específicos son representados en los Esquemas y discutidos más adelante, otros materiales y reactivos de partida pueden ser fácilmente substituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos más adelante pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta revelación empleando la química convencional bien conocida por aquellos versados en la materia.

[00121] En la preparación de los compuestos de la presente invención, la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, la amina primaria o secundaria) de los intermediarios puede ser necesaria. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetil, trifluoroacetil, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz) y 9-fluorenilmetileno-oxycarbonil (Fmoc). La necesidad de tal protección es fácilmente determinada por una persona versada en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Síntesis* (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), John Wiley & Sons, New York, 1991.

[00122] Los siguientes sintéticos generales pueden ser empleados para preparar los compuestos de la presente invención, en donde los substituyentes R^1 - R^5 , el anillo A, y X son como se definieron para las Fórmulas Ia y Ib.

185

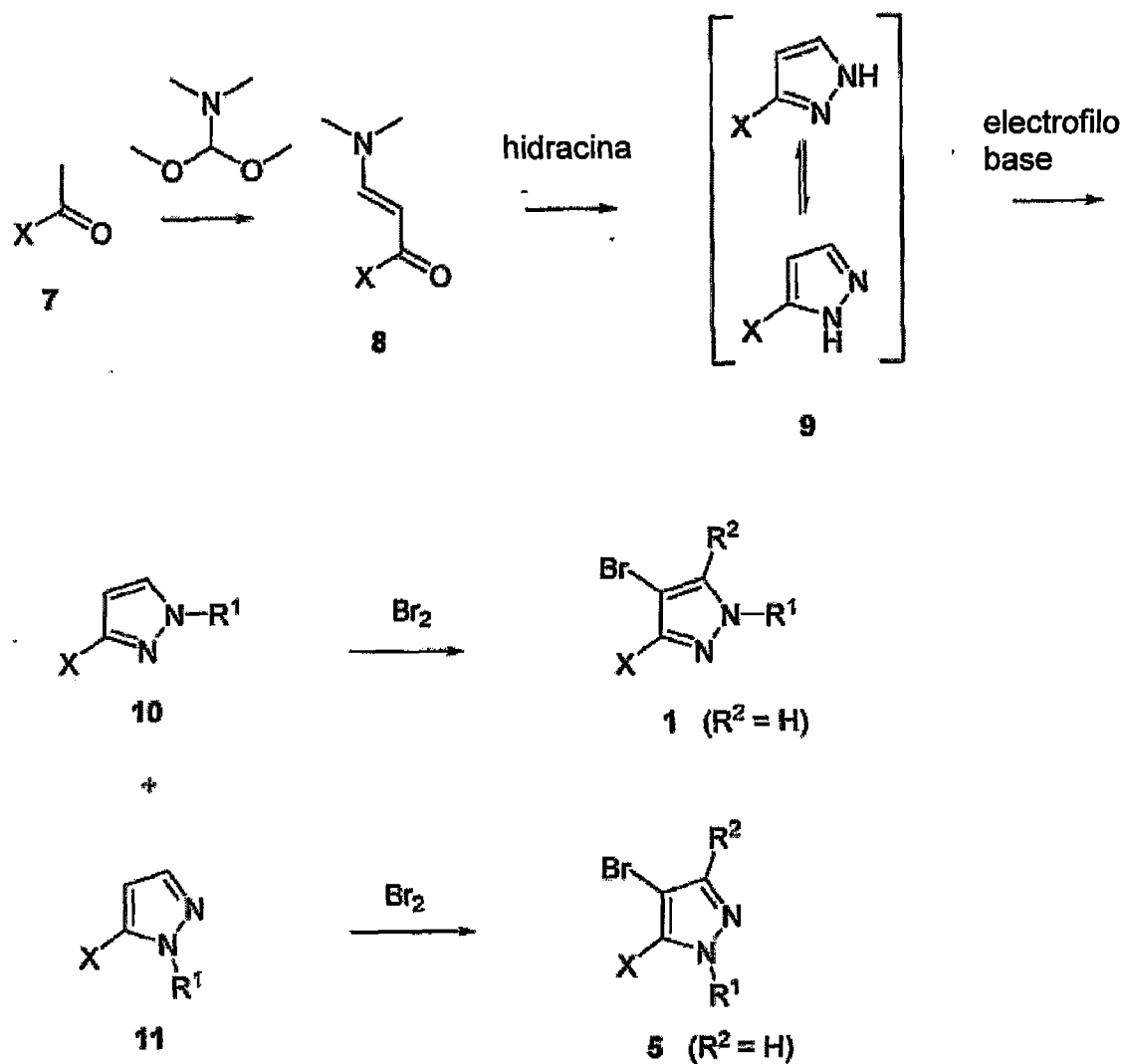
Esquema II



[00123] La formación de los ácidos pirazolborónicos 3 y 6 es llevada a cabo por medio del tratamiento de los bromopirazoles 1 o 5 con n -butillitio en tetrahidrofurano a -78°C , extinguiendo el intermediario pirazol litiado con trimetilborato, y aislando el producto hidrolizado por medio de procesamiento ácido acuoso. El acoplamiento del anillo A fusionado con el pirazol puede ser realizado mediante una reacción de Suzuki. Esto es logrado ya sea por acoplamiento del bromopirazol 1 o 5 con el ácido borónico del anillo A fusionado 2, o por acoplamiento del ácido pirazol borónico 3 o 6 con el anillo A fusionado substituido con bromo 4. Las reacciones de Suzuki son realizadas normalmente en una mezcla de solvents de acetonitrilo y agua, algunas veces con N,N -dimetilformamida

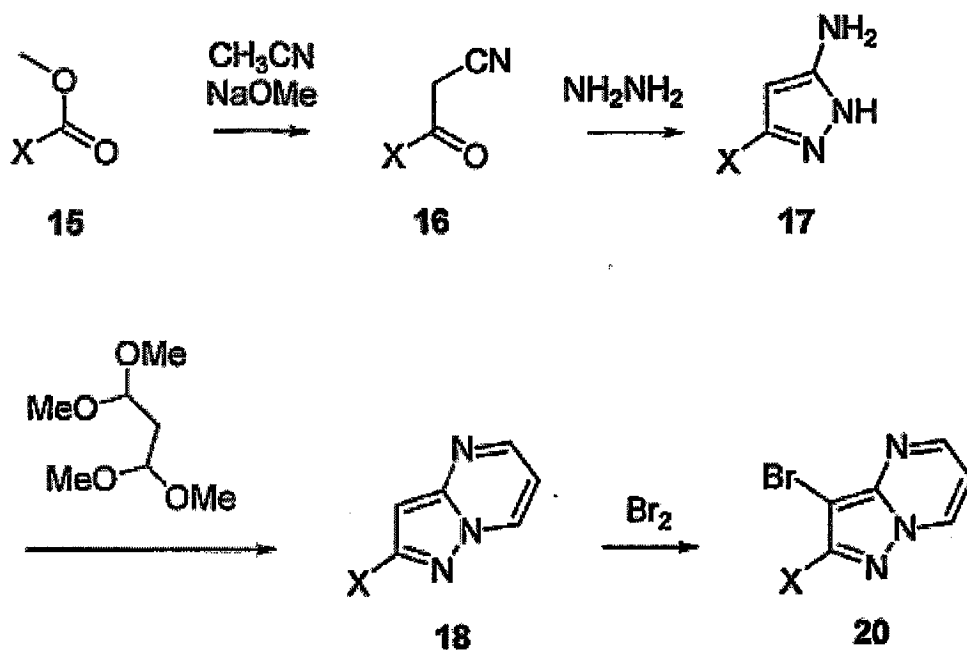
(DMF) como un co-solvente. (Para reseñas ver: Miyaura y otros. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Suzuki, A. en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Metales), Diederich, F., Stang, P.J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pp 49-97). Las reacciones de acoplamiento son llevadas a cabo a una temperatura elevada de alrededor de 80 °C en presencia de varios equivalentes de una base, tal como carbonato de potasio, y una cantidad catalítica de una fuente de Pd(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Otros catalizadores, bases, sistemas de solventes, y temperaturas pueden ser empleados de manera exitosa en la reacción de Suzuki (Owens y otros (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander y otros (2002) Organic Letters (Cartas Orgánicas) 4(11): 1867-1870; US 6448433). En particular, los catalizadores Pd (PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf)-DCM, Pd₂(dba)₃/Pt-Bu₃ pueden ser empleados, dependiendo de las variables de la reacción.

128

Esquema III

[00124] El Esquema III muestra una ruta sintética de los bromopirazoles intermediarios 1 y 5, en donde R² es H. La enaminocetona 8 es preparada por medio de la reacción del material de partida acetil 7 con N,N-dimetilformamida dimetilacetal en un solvente adecuado, tal como tolueno, bajo reflujo (por ejemplo, el Ejemplo 1, en donde X es 4-piridil). La enaminocetona 8 es luego ciclizada al pirazol tautomérico 9 al calentar con exceso de monohidrato de hidracina en etanol. En presencia de base y un electrofilo, el pirazol 9 puede ser substituido con R¹. Los electrofilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de alquilo, haluros de cicloalquilo, haluros de heterociclilo, tosilatos y mesilatos de alquilo, tosilatos y mesilatos de cicloalquilo, tosilatos y mesilatos de heterociclilo,

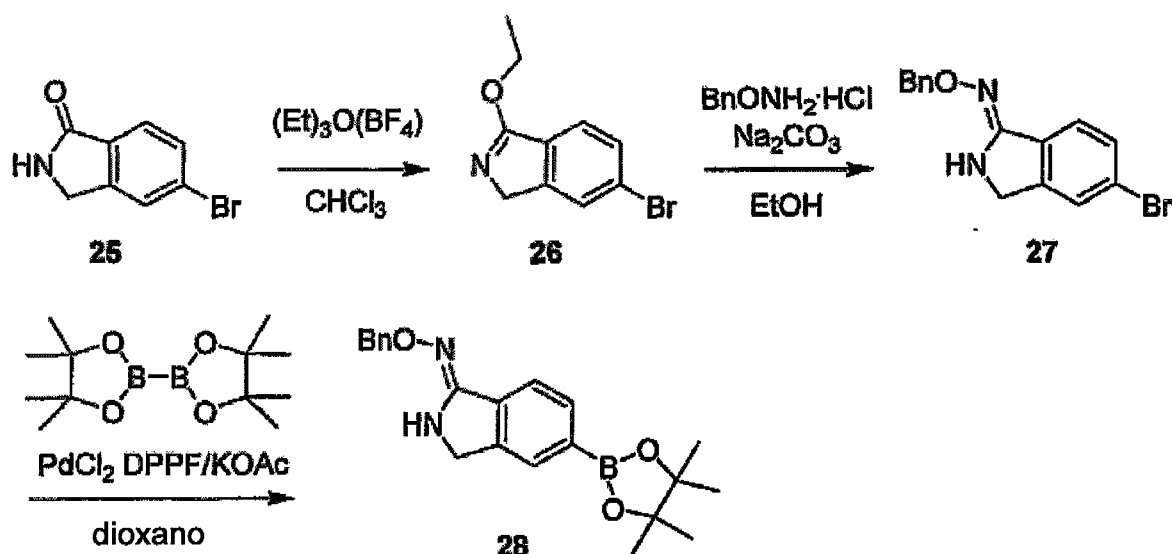
102

Esquema VI

[00127] El Esquema sintético VI muestra la síntesis del intermediario bromopirazolipirimidina **20**, el cual representa un ejemplo de la estructura **1a** en el Esquema I, en donde R^1 y R^2 forman un anillo heterociclo fusionado. El éster **15** es convertido al cetónitrilo **16** por medio del tratamiento con metóxido de sodio y acetonitrilo en tolueno bajo reflujo. El cetónitrilo **16** es ciclizado al aminopirazol **17** por medio del calentamiento con hidracina en un solvente adecuado, tal como etanol. La pirazolipirimidina **18** es preparada por medio del tratamiento del aminopirazol **17** con malonaldehído bis(dimetil acetal), cloruro de zinc catalítico, y ácido clorhídrico en etanol bajo reflujo. La pirazolipirimidina **18** es bromada con bromo en solución de cloroformo para producir el intermediario bromopirazolipirimidina **20**.

104

Esquema VIII



[00129] El Esquema VIII muestra la síntesis de un intermediario oxima de isoindolin-1-ona protegida en el bencil 27. La isoindolinona 25 es alquilada con tetrafluoroborato de trietiloxonio en cloroformo para proporcionar el 3-etoxi-1H-isoindol 26, el cual reacciona con el clorhidrato de O-bencilhidroxilamina y carbonato de sodio en etanol, proporcionando el intermediario 27. El intermediario 27 puede ser acoplado por medio de la reacción de Suzuki con los intermediarios 3 o 6 como en los Esquemas I y II. De manera alternativa, el intermediario 27 puede ser convertido al intermediario éster boronato 28 por medio de la reacción con bis(pinacolato)diboro en dioxano, empleando el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)cloruro diclorometano. El intermediario éster boronato 28 puede ser acoplado por medio de la reacción de Suzuki con los intermediarios 1 o 5 como en los Esquemas I y II.

[00130] MÉTODOS DE SEPARACIÓN

[00131] En cada uno de los Esquemas ejemplarizantes, puede ser ventajoso separar los productos de la reacción uno del otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados (de aquí en adelante separados) al grado deseado de homogeneidad por medio de técnicas comunes en la materia.

205

Normalmente tales separaciones involucran la extracción multifase, la cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase reversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; los métodos y aparatos para la cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica de menor escala; cromatografía preparativa de capa gruesa o delgada y de lecho móvil simulado (SMB), al igual que las técnicas de cromatografía rápida (flash) y de capa delgada de menor escala.

[00132] Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o para suministrar de otra manera separable un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un subproducto de la reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbon activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. De manera alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos ligantes tales como anticuerpos, proteínas ligantes, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[00133] La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición, y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en los medios ácidos y básicos en la extracción multifase, y similares. Una persona versada en la materia aplicará las técnicas más susceptibles de lograr la separación deseada.

[00134] Las mezclas diastereoisoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales con base en sus diferencias fisicoquímicas por medio de métodos bien conocidos para aquellos versados en la materia, tal como la cromatografía y/o la cristalización fraccionada. Los

196

106

enantiómeros pueden ser separados al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por medio de la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o el cloruro de ácido de Mosher), separar los diastereoisómeros y convertir (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y son considerados como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados por medio del uso de una columna de HPLC quiral.

[00135] Un estereoisómero sencillo, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede ser obtenido por medio de resolución de la mezcla racémica empleando un método tal como la formación de diastereoisómeros empleando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," (Estereoquímica de los Compuestos Orgánicos) John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas por medio de cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de las sales diastereoisoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación por medio de cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoisoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diastereoisómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros enriquecidos o sustancialmente puros directamente bajo condiciones quirales. Ver: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," (Estereoquímica, Métodos Analíticos y Farmacología de Medicamentos), Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[00136] Bajo el método (1), las sales diastereoisoméricas pueden ser formadas por medio de la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tal como la brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -

10/11

feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad acídica, tal como el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas a separarse por medio de cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como el ácido canforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

[00137] Alternativamente, por el método (2), el sustrato a ser resuelto reacciona con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" (Estereoquímica de Compuestos Orgánicos), John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden ser formados por medio de la reacción de compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tal como los derivados de mentilo, seguida por la separación de los diastereoisómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero enriquecido o puro. Un método para determinar la pureza óptica involucra la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro RMN para buscar la presencia de los dos enantiómeros o diastereoisómeros atropisoméricos. Los diastereoisómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados por medio de cromatografía en fase normal y en fase reversa siguiendo los métodos de separación de las naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Por medio del método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada por medio de cromatografía empleando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (Cromatografía Líquida Quiral) (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser distinguidos

86/11/98

1078

por medio de los métodos empleados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tal como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

[00138] Los isómeros de posición, tales como las formas E y Z de los compuestos que contienen oxima de los compuestos de Fórmula Ia y Ib, e intermediarios para su síntesis, pueden ser observados por medio de métodos de caracterización tales como RMN y HPLC analítica. Para ciertos compuestos, en donde la barrera de energía para la interconversión es suficientemente alta, los isómeros E y Z de la oxima pueden ser separados, por ejemplo, por medio de HPLC preparatoria.

[00139] EVALUACIÓN BIOLÓGICA

[00140] La proteína mutante B-Raf 447-717 (V600E) fue co-expresada con la proteína chaperona Cdc37, acomplejada con Hsp90 (Roe y otros (2004) Cell (Célula) 116:87-98; Stancato y otros (1993) J. Biol. Chem. 268:21711-21716).

[00141] Determinar la actividad de la Raf en la muestra es posible por medio de una cantidad de métodos de detección directos e indirectos (US 2004/082014). La actividad de la proteína recombinante B-Raf humana puede ser valorada *in vitro* por medio del ensayo de la incorporación del fosfato radioetiquetado a la MAP quinasa (MEK) recombinante, un sustrato fisiológico conocido de B-Raf, de acuerdo con US 2004/127496 y WO 03/022840. La actividad/inhibición de la B-Raf de longitud completa V600E fue estimada al medir la incorporación del fosfato radioetiquetado proveniente de la $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ en la MEK tipo salvaje modificada por la FSBA (Ejemplo 8).

[00142] Los métodos adecuados de la actividad de Raf dependen de la naturaleza de la muestra. En las células, la actividad de Raf está, por un lado, determinada por la cantidad de la Raf expresada en la célula, y por el otro lado, por la cantidad de la Raf activada. La activación de la transcripción de los genes que codifican la proteína Raf, en particular la proteína B-Raf, puede, por ejemplo, ser realizada al determinar la cantidad

1078

200

del ARNm de la Raf. Los métodos estándar del arte anterior comprenden, por ejemplo, la hibridización de la matriz (chip) de ADN, RT-PCR, la extensión del cebador y la protección del ARN. Adicionalmente, la determinación de la actividad de Raf basada en la inducción o represión de la transcripción del (de los) gen (genes) respectivo(s) de Raf, también puede tener lugar por medio del acoplamiento del promotor de Raf a los constructos de genes reporteros. Los ejemplos de genes reporteros adecuados son el gen de la cloranfenicol transferasa, la proteína verde fluorescente (GFP) y las variantes de la misma, el gen de la luciferasa y el gen de la Renilla. La detección del incremento de la expresión de las proteínas Raf también puede, sin embargo, ser realizada a nivel de proteínas, siendo, en este caso, la cantidad de proteína detectada, por ejemplo, por los anticuerpos dirigidos contra la proteína Raf. El cambio de la actividad de la proteína Raf también puede, sin embargo, ser apuntado para la fosforilación aumentada o reducida o para la defosforilación de la proteína. Por ejemplo, la quinasa B-Raf es regulada por la fosforilación de los residuos 599Thr y 602Ser (Zhang B. H. y Guan K. L. (2000) EMBO J. 19:5429). El cambio de la fosforilación de las proteínas B-Raf puede, por ejemplo, ser detectado por los anticuerpos dirigidos en contra de la treonina o la serina fosforiladas.

- [00143] Dado que las proteínas Raf son treonina/serina quinasas, la actividad de las proteínas Raf también puede ser determinada por medio de su actividad enzimática. La proteína MEK es, por ejemplo, un sustrato de B-Raf y el grado de fosforilación de la MEK permite la determinación de la actividad de la B-Raf en la muestra. En la misma forma, la fosforilación de otros sustratos, como por ejemplo las MBP y los péptidos que son fosforilados específicamente por la Raf (Salh y otros. (1999) Anticancer Res. 19:731-740; Bondzi y otros. (2000) Oncogene 19:5030-5033), de las proteínas Raf puede ser empleada para determinar la actividad correspondiente. Dado que la Raf es parte de una cascada de señales en donde una serie de quinasas son fosforiladas y activadas, respectivamente, por una quinasa superior, la actividad de la Raf también puede ser

290

determinada al evaluar el grado de fosforilación de cada quinasa subordinada a la Raf. Esta ruta de quinasas, denominada mapa, también conduce, entre otras características, a una activación específica de los factores de transcripción y, de esta manera, a una activación transcripcional de los genes, tal que la actividad de la Raf puede ser indirectamente determinada al medir la actividad de estos genes objetivo.

- [00144] La actividad de los compuestos de ensayo (Fórmulas **la** y **lb**) como inhibidores de las B-Raf puede ser determinada por medio del ensayo de anisotropía de fluorescencia de la unión de la quinasa *in vitro* como se describe en el Ejemplo 9, y de acuerdo con US 2004/127496 y WO 03/022840.
- [00145] Las propiedades neuroprotectoras de los inhibidores de B-Raf puede ser determinada por medio del ensayo *in vitro* en Cultivos de Cortes de Hipocampo de Ratas, de acuerdo con US 2004/127496; US 2004/082014; WO 03/022840 y como se describe en el Ejemplo 10.
- [00146] Las propiedades de inhibición de las ERK de los compuestos de la invención también pueden ser determinadas por medio del ensayo espectrofotométrico de enzimas acopladas como se describe en el Ejemplo 11 (Fox y otros. (1998) Protein Sci. 7:2249).
- [00147] La inhibición de la fosforilación basal de ERK1/2 fue determinada al incubar las células Malme 3-M con el compuesto por 1 hora y cuantificando la señal fluorescente de pERK en células fijadas y normalizando a la señal total de ERK de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 12. Las propiedades de inhibición de ERK de los compuestos de la invención también pueden ser determinadas por medio del ensayo de proliferación celular *in vitro* como se describe en el Ejemplo 12, y de acuerdo con US 2003/0139452.
- [00148] Las células viables, después de una incubación de 3 días con el compuesto, fueron cuantificadas empleando el ensayo colorimétrico MTS/PMS como se describe en el Ejemplo 13.

201

[00149] Los compuestos ejemplarizantes 101-160 listados en la Tabla 1 fueron preparados, caracterizados, y evaluados en cuanto su actividad de unión a la B-Raf y a la actividad in vitro en contra de las células tumorales. El rango de las actividades de unión a la B-Raf fue menor de 1 nM a alrededor de 10 μ M. Ciertos compuestos ejemplarizantes de la invención tenían valores IC_{50} de actividad de unión a la B-Raf menores de 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tenían valores IC_{50} de actividad basada en las células, esto es, células que expresaban mutantes activados de la quinasa objetivo B-Raf, menores de 100 nM.

[00150] ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS PIRAZOLIL

[00151] Los compuestos pirazolil de la invención pueden ser administrados por cualquier ruta apropiada a la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden ser administrados por medio de administración intralesional, incluyendo la perfusión o contactando de otra forma el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se comprenderá que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. En donde el compuesto pirazolil sea administrado oralmente, este puede ser formulado como una píldora, cápsula, pastilla, etc. con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En donde el compuesto pirazolil sea administrado parenteralmente, este puede ser formulado con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma unitaria de dosificación inyectable, como se detalla más adelante.

[00152] Una dosis para tratar pacientes humanos puede estar en el rango de alrededor de 10 mg hasta alrededor de 1000 mg del compuesto pirazolil. Una dosis normal puede ser de alrededor de 100 mg hasta alrededor de 300 mg del compuesto pirazolil. Una dosis puede ser administrada una vez al día (QID), dos veces por día (BID), o más frecuentemente, dependiendo

202

22

de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del compuesto específico. Adicionalmente, los factores de toxicidad pueden influenciar la dosificación y el régimen de administración. Cuando se administra de forma oral, la píldora, cápsula, o pastilla pueden ser ingeridos diariamente o menos frecuentemente por un período específico de tiempo. El régimen puede ser repetido por un número de ciclos de la terapia.

[00153] Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para ser empleado como un medicamento en el tratamiento de las enfermedades o condiciones descritos aquí en un mamífero, por ejemplo, un humano, que sufre de tal enfermedad o condición. También se proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas aquí en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un humano, que sufre de tal trastorno.

[00154] FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS COMPUESTOS PIRAZOLIL

[00155] Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, condiciones y/o trastornos caracterizados por la sobreexpresión de quinasas Raf, por ejemplo la quinasa B-Raf; por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica, esto es, una formulación, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[00156] Una formulación típica es preparada por medio de la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos para aquellos versados en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o capaces de hincharse en el agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua, y similares. El portador, diluyente o excipiente particular

203

empleado dependerá de los medios y el propósito para el cual el compuesto de la presente invención está siendo aplicado. Los solventes son generalmente seleccionados con base en los solventes reconocidos por las personas versadas en la materia como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tal como el agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen el agua, el etanol, el propilenglicol, los polietilen glicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y las mezclas de los mismos. Las mixtures thereof. Las formulaciones también pueden incluir una o más soluciones amortiguadoras, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que dan color opaco, deslizantes, ayudantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (esto es, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (esto es, el medicamento).

[00157] Las formulaciones pueden ser preparadas empleando los procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia activa del fármaco (esto es, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente acomplejante conocido) es disuelta en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención es normalmente formulado en las formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

[00158] La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación puede ser empacada en una variedad de formas dependiendo del método empleado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para

distribución incluye un recipiente que tiene depositado en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por aquellos versados en la materia e incluyen materiales tales como botellas (plásticas y de vidrio), bolsitas (sachets), ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de alteraciones para prevenir el acceso indiscreto al contenido del empaque. Además, el recipiente tiene depositado sobre él una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

[00159] Las formulaciones, farmacéuticas, de los compuestos pirazolil terapéuticos de la invención pueden ser preparadas para diversas rutas y tipos de administración. Un compuesto pirazolil que tiene el grado deseado de pureza es mezclado, de manera opcional, con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington) (1980) Edición 16ª, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, un polvo triturado, o una solución acuosa. La formulación puede ser realizada al mezclar a temperatura ambiente en el pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, esto es, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso específico y la concentración del compuesto, pero puede estar en el rango de alrededor de 3 hasta alrededor de 8. La formulación en una solución amortiguadora de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

[00160] El compuesto inhibidor para su uso aquí se encuentra preferiblemente estéril. El compuesto normalmente será almacenado como una composición sólida, aunque las formulaciones liofilizadas o las soluciones acuosas son aceptables.

[00161] Las composiciones farmacéuticas de la invención serán formuladas, dosificada, y administradas de una manera, esto es, cantidades,

20

concentraciones, programaciones, curso, vehículos, y ruta de administración, consistente con las buenas prácticas médicas. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno específico a ser tratado, el mamífero específico a ser tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los practicantes médicos. La "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto a ser administrado estará gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar, o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Tal cantidad se encuentra preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el huésped o que hace al huésped significativamente más susceptible al sangrado.

[00162] Como una propuesta general, la cantidad inicial farmacéuticamente efectiva del inhibidor administrado parenteralmente por dosis estará en el rango de alrededor de 0.01-100 mg/kg, particularmente alrededor de 0.1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con el rango inicial típico del compuesto empleado siendo 0.3 a 15 mg/kg/día.

[00163] Los diluyentes, portadores, excipientes, y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo el ácido ascórbico y la metionina; conservantes (tales como el cloruro de octadecildimetilbencil amonio; el cloruro de hexametonio; el cloruro de benzalconio; el cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; parabenos de alquilo tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como la polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes

206

quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa, o sorbitol; contra-iones que forman sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína – Zinc); y/o tensoactivos no iónicos tales como tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilen glicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden ser atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de entrega de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas son reveladas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), Edición 16ª, Osol, A. Ed. (1980).

[00164] Las preparaciones de liberación sostenida pueden ser preparadas. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen las matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el compuesto pirazolil, matrices que se encuentran en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), poliláctidos (Patente de Estados Unidos No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etilen-vinil acetato no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico – ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico – ácido glicólico y acetato de leuprolide), y el ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[00165] Las formulaciones a ser empleadas para la administración *in vivo* deben ser estériles, lo cual es fácilmente logrado por medio de la filtración a través de membranas de filtración estériles.

[00166] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración detalladas aquí. Las formulaciones pueden ser

207

convenientemente presentadas en formas unitarias de dosificación y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente son encontradas en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Ciencias Farmacéuticas de Remington) (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación al ingrediente activo con el portador el cual está integrado por uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones son preparadas al poner en asociación, de manera uniforme e íntima, al ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o con ambos, y luego, si es necesario dar forma al producto.

[00167] Las formulaciones del compuesto pirazolil adecuadas para la administración oral pueden ser preparadas como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, bolsitas (sachets) o pastillas, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto pirazolil.

[00168] Las pastillas comprimidas pueden ser preparadas al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma libre de fluir tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o dispersante. Las pastillas moldeadas pueden ser preparadas por medio del moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del ingrediente activo pulverizado humectado con un diluyente líquido inerte. Las pastillas pueden ser opcionalmente recubiertas o troqueladas y, opcionalmente, son formuladas de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo proveniente de ellas.

[00169] Las pastillas, comprimidos medicinales, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden ser preparados para uso oral. Las formulaciones de un compuesto pirazol dirigidas al uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de

208

208

composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación apetitosa. Las pastillas que contienen el ingrediente activo en mezcla con el excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, los cuales son adecuados para la fabricación de pastillas, son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las pastillas pueden estar sin recubrir o pueden ser recubiertas por medio de técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación a la desintegración con retardo y la adsorción en tracto gastrointestinal y, por consiguiente, proporcionan una acción sostenida sobre un período más largo. Por ejemplo, un material con retardo en el tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera puede ser empleado.

[00170] Para las infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como un ungüento o crema tópica que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados con ya sea una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[00171] Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir un alcohol polihídrico, esto es un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxil tales como el propilen glicol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo el PEG 400) y las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de manera deseable, un compuesto que refuerza la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la

piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales reforzadores de penetración dérmica incluyen el dimetil sulfóxido y los análogos relacionados.

[00172] La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), esta comprende, de manera deseable, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrofílico está incluido junto con un emulsionante lipofílico el cual actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, lo(s) emulsionante(s) con o sin estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante, la cual forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema. Los emulgentes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para ser empleados en la formulación de la invención incluyen Tween® 60 , Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

[00173] Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de las suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido que ocurre naturalmente (por ejemplo, la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de

210

polioxietilen sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como el p-hidroxi-benzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa o la sacarina.

[00174] La composición farmacéutica de un compuesto pirazolil puede estar en la forma de un preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida empleando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados se encuentran el agua, la solución de Ringer, y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites estériles fijados pueden ser empleados, de manera convencional, como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite suave fijado puede ser empleado incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden asimismo ser empleados en la preparación de inyectables.

[00175] La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con el material portador para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del huésped tratado y del modo específico de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo dirigida a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador la cual puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede ser preparada al proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa dirigida a infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg

211

del ingrediente activo por mililitro de solución para que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de alrededor de 30 mL/h pueda ocurrir.

[00176] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen las soluciones acuosas y no acuosas de inyección estériles, las cuales pueden contener anti-oxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos los cuales hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y las suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[00177] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen las gotas para ojos en donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo se encuentra presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, ventajosamente de 0.5 a 10%, específicamente alrededor del 1.5% p/p.

[00178] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

[00179] Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[00180] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 0.1 a 500 micras (0.5 a 500 μm) (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0.1 a 500 micras (0.1 a 500 μm) en incrementos de micras (μm) tales como 0.5, 1, 30 micras (0.5, 1, 30 μm), 35 micras (35 μm), etc.), las cuales son administradas por medio de inhalación rápida a través del pasaje nasal o por medio de inhalación a través de la boca de manera que alcance los

2/2

sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen las soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración con aerosol o polvo seco pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales y pueden ser entregadas con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos aquí empleados en el tratamiento o profilaxis de las infecciones de VIH como se describe más adelante.

[00181] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del ingrediente activo aquellos portadores que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

[00182] Las formulaciones pueden ser empacadas en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y frasquitos sellados, y pueden ser almacenadas en una condición de secado con congelación (lío-filizadas) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas son preparadas a partir de polvos, gránulos y pastillas estériles del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se señaló aquí anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

[00183] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como los definidos anteriormente junto con un portador veterinario por ello. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, los cuales son, aparte de eso, inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas de forma parenteral, oral, o por cualquier otra ruta deseada.

27

[00184] TERAPIA DE COMBINACIÓN

[00185] Un compuesto pirazolil de la invención puede ser combinado en una formulación farmacéutica de combinación, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o del régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias con el compuesto pirazolil de la combinación de tal manera que ellos no se afectan de forma adversa el uno al otro. Tales moléculas son presentadas de manera adecuada en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito pretendido.

[00186] La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de manera secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, empleando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde, preferiblemente, hay un período de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

[00187] Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son aquellas empleadas ahora y pueden ser disminuidas debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado y los otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

[00188] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y probar ser "sinérgica", esto es que el efecto logrado cuando los ingredientes activos son empleados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del empleo de los compuestos de forma separada. Un efecto sinérgico puede ser conseguido cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados de manera simultánea en una formulación de dosis unitaria, combinada; (2) entregados por alternación o en paralelo

2/4

como formulaciones separadas; o (3) por medio de algún otro régimen. Cuando se entregan en terapia de alternación, un efecto sinérgico puede ser conseguido cuando los compuestos son administrados o entregados secuencialmente, por ejemplo, por medio de inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada ingrediente activo es administrada secuencialmente, esto es en forma de series, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos son administradas juntas.

[00189] METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS PIRAZOLIL

[00190] También caen dentro del alcance de esta invención, los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos pirazolil aquí descritos, en la medida en que tales productos sean novedosos y no obvios con respecto al arte anterior. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye los compuestos novedosos y no obvios producidos por medio de un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero por un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

[00191] Los productos metabolitos normalmente son identificados al preparar un isótopo radioetiquetado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrarlo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo mayor de alrededor de 0.5 mg/kg) a un animal tal como la rata, el ratón, el conejillo de indias, el mono, o al hombre, dejando tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (normalmente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados dado que ellos son etiquetados (otros son aislados por medio del empleo de anticuerpos capaces de unirse a los epítopos que sobreviven en el



metabolito). Las estructuras de los metabolitos son determinadas de un modo convencional, por ejemplo, por medio del análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos es realizado en la misma forma que los estudios convencionales del metabolismo de fármacos, bien conocidos para aquellos versados en la materia. Los productos de conversión, mientras que ellos no sean de otra forma encontrados *in vivo*, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos pirazolil de la invención.

[00192] ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[00193] En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "conjunto", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. El artículo de fabricación comprende un recipiente y una etiqueta o inserto del empaque sobre o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frasquitos, jeringas, empaque de burbujas, etc. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales tales como el vidrio o el plástico. El recipiente lleva un compuesto pirazolil o una formulación del mismo, el cual es efectivo para tratar la condición y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un frasco que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto pirazolil de la invención. La etiqueta o inserto del empaque indica que la composición es empleada para tratar la condición seleccionada, tal como el cáncer. En una realización, la etiqueta o los insertos del empaque indican que la composición, que comprende el compuesto pirazolil, puede ser empleada para tratar un trastorno tromboembólico. Adicionalmente, la etiqueta o el inserto del empaque pueden indicar que el paciente a ser tratado es uno que tiene un trastorno tromboembólico caracterizado por el sangrado excesivo. La etiqueta o el inserto del empaque también pueden indicar que la composición puede ser empleada para tratar otros trastornos.

2/c

[00194] El artículo de fabricación puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto pirazolil contenido en este; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en este, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. El artículo de fabricación en esta realización de la invención puede además comprender un inserto del empaque que indica que el primer y segundo compuestos pueden ser empleados para tratar pacientes con riesgo de ataque, trombo o trastorno de trombosis. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede además comprender un segundo (o tercer) recipiente que comprende una solución amortiguadora farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), salina amortiguada de fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Este puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otras soluciones amortiguadoras, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

EJEMPLOS

[00195] A fin de ilustrar la invención, los siguientes ejemplos se incluyen. Sin embargo, se entenderá que estos ejemplos no limitan la invención y solo tienen la intención de sugerir un método de llevar a la práctica la invención. Las personas versadas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar una cantidad de otros inhibidores de Raf de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están considerados dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede ser llevada a cabo con éxito por medio de modificaciones evidentes para aquellos versados en la materia, por ejemplo, por medio de grupos de interferencia que protegen apropiadamente, al utilizar otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de aquellos descritos, y/o al realizar modificaciones rutinarias de las condiciones de la reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones aquí reveladas o

2/27

conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

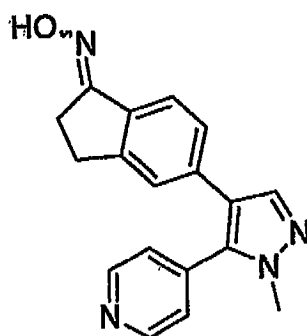
[00196] En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius. Los reactivos fueron adquiridos de proveedores comerciales tales como la Compañía Química Aldrich, Lancaster, TCI o Maybridge y fueron empleados sin purificación adicional a menos que se indique de otra forma.

[00197] Las reacciones establecidas más adelante fueron llevadas a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otra manera) en solventes anhidros, y los matraces de reacción fueron ajustados normalmente con tapones de caucho para la introducción de los sustratos y los reactivos por medio de una jeringa. El material de vidrio fue secado en el horno y/o secado con calor.

[00198] La cromatografía de columna fue realizada en un sistema Biotage (Fabricante: Corporación Dyax) que tiene una columna de sílica gel o sobre un cartucho de sílica SEP PAK® (Waters). Los espectros de RMN ^1H fueron registrados en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros RMN ^1H fueron obtenidos como soluciones de CDCl_3 , $\text{d}_6\text{-DMSO}$ o $\text{d}_4\text{ MeOH}$ (reportados en ppm), empleando cloroformo como el estándar de referencia (7.25 ppm). Cuando se reportan multiplicidades de picos, se emplean las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se suministran, son reportadas en Hertz (Hz).

2/18

[00199]

Ejemplo 1Oxima de 5-(1-metil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona 122**122**

[00200] Etapa 1 : Preparación de la (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona: A 4-acetilpiridina (23 mL) en 350 mL de tolueno, se adicionaron 55 mL de N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La solución fue colocada bajo reflujo por 3 horas y se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionaron 33 mL adicionales de N,N-dimetilformamida dimetil acetal. Después de estar bajo reflujo por 7 horas, la mezcla fue concentrada para dejar un sólido naranja. Este material fue tratado con dietil éter. El sólido amarillo resultante fue recolectado por medio de filtración al vacío. Un total de 25.85 g (71% de rendimiento) del sólido amarillo fueron obtenidos. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM indicó un pico sencillo con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 177.1 por medio de ESI (espectrometría de ionización de masas por electrospray) positivo.

[00201] Etapa 2: Preparación de la 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina: A (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (1.00g) en 50 mL de etanol se adicionaron 0.32 mL de metilhidracina y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 1 hora. El solvente fue removido por evaporación y fue dividida entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída con otra porción de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y

A29

evaporados para proporcionar 0.62 g del producto crudo como un aceite amarillo. El material fue purificado por cromatografía, eluyendo con una mezcla 10:1 de diclorometano – metanol para producir 0.30 g (rendimiento del 64%) del producto como un aceite amarillo. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con una mezcla 3.8:1 del producto deseado y el isómero indeseado (4-(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)piridina). La CL/EM de la mezcla mostró 2 picos, cada uno con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 160.2 por medio de ESI positiva.

[00202] Etapa 3: Preparación de 4-(4-bromo-1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)piridina: A una mezcla de isómeros 3.8:1 de 4-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)piridina y 4-(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)piridina (0.30 g) en 5 mL de cloroformo enfriada en hielo, se adicionó una solución de 104 μL de bromo en 3 mL de cloroformo. Después de 5 h, la mezcla fue tratada con exceso de bicarbonato de sodio acuoso saturado y diluida con diclorometano. El diclorometano fue lavado con 3 porciones de bicarbonato de sodio acuoso saturado, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado para producir 0.39 g del producto crudo como un aceite marrón. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con acetato de etilo – metanol 15:1. Las fracciones que contienen el componente mayor fueron combinadas para proporcionar 0.17 g (rendimiento del 73%) de un aceite incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM indicó un producto mayor con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 240.3 por medio de ESI positiva.

[00203] Etapa 4: Preparación de *O*-metil oxima de (*E*)-5-bromo-2,3-dihidroinden-1-ona: A 5-bromoindanona (6.03 g) en 40 mL de etanol se adicionaron 3.58 g de clorhidrato de metoxilamina y 3.5 mL de piridina. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora y calentada a 80 °C por 3 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo sólido fue dividido entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. El acetato de etilo fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 6.74g (98% de rendimiento) de un sólido de color canela. La RMN ^1H (CDCl_3) fue

consistente con una mezcla isomérica de la estructura deseada, con el isómero E de la oxima como el componente mayor. La CL/EM indicó 2 picos cercanos, ambos con un ión molecular M+1 de m/z 242.0 por medio de ESI positiva.

[00204] Etapa 5: Preparación del ácido (*E*)-1-(metoxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico: A la *O*-metil oxima de (*E*)-5-bromo-2,3-dihidroinden-1-ona (3.00 g) en 100 mL de tetrahidrofurano enfriado en hielo seco – acetona, se adicionaron gota a gota, 5.5 mL de una solución 2.5 M de *n*-butillitio en hexano. Se formó un precipitado canela. Después de 30 minutos a - 78 °C, se adicionaron 3.1 mL de trimetilborato y a la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se le dejó agitándose durante la noche. La mezcla de reacción fue evaporada al vacío y acidificada a pH 1 con ácido clorhídrico 6M, agitada por 15 min, basificada con hidróxido de sodio 2M, lavada con 3 porciones de dietil éter, acidificada a pH 1 con ácido clorhídrico 6M y extraída con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados al vacío para producir 1.95 g de un sólido amarillo pálido. El sólido crudo fue triturado con una mezcla de hexano/dietil éter para proporcionar 1.46 g (57% de rendimiento) del producto como un sólido de color canela. La RMN ¹H (d₆ DMSO) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 206.1 por medio de ESI positiva.

[00205] Etapa 6: Preparación de la *O*-metil oxima de (*E*)-5-(1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridina (0.17 g) en 7 mL de dimetoxietano y 3 mL de agua, se adicionaron 0.146 g del ácido (*E*)-1-(metoxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (producto del ejemplo 1, Etapa 5), y 0.79 g de K₂CO₃. A esta mezcla se adicionaron aproximadamente 20 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la suspensión fue calentada a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción enfriada fue filtrada a través de celita y la torta del filtrado fue lavada con acetato de etilo. El filtrado fue

22

lavado con agua, salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 0.63 g del producto crudo como un semisólido de canela. El material fue suspendido en acetato de etilo y filtrado. El filtrado fue evaporado al vacío, y el residuo fue purificado por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 82.6 mg (36% de rendimiento) del producto como un cristal incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM indicó un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 319.2 por medio de ESI positiva.

[00206] Etapa 7: Preparación de 5-(1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A la *O*-metil oxima de (*E*)-5-(1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (82.6 mg) en 2 mL de dioxano y 5 mL de acetona se adicionaron 0.5 mL de ácido clorhídrico 5M. La mezcla fue calentada a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción enfriada fue evaporada al vacío y dividida entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 0.05 g del producto crudo como un aceite. El material fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla 15:1 de acetato de etilo - metanol para producir 50.9 mg (68% de rendimiento) de un aceite incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM indicó un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 290.4 por medio de ESI positiva.

[00207] Etapa 8: Preparación de la oxima de 5-(1-metil-5-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-indan-1-ona **122**: A 5-(1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (0.051 g) en 3 mL de etanol se adicionó 1 mL de agua y clorhidrato de hidroxilamina (37 mg). La mezcla fue calentada a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla fue enfriada y evaporada al vacío. El residuo fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para proporcionar el producto crudo. El material fue triturado con una pequeña porción de metanol y secado para producir 40 mg (74% de rendimiento) de un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la oxima 5-(1-metil-5-piridin-4-il-1*H*-

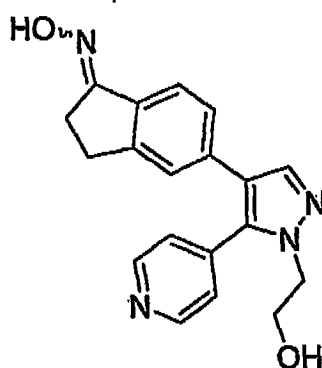
22

pirazol-4-il)-indan-1-ona **122**. La CL/EM mostró un pico sencillo con un ión molecular $M+1$ de m/z 305.2 por medio de ESI positiva.

Ejemplo 2

Oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona

123



123

[00208] Etapa 1 : Preparación de 2-(5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol: A (E)-3-(dimetilamino)-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (1.00 g; Ejemplo 1, Etapa 1) en 50 mL de etanol, se adicionaron 2-hidroxietilhidracina (0.404 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo. Después de 4 horas, la reacción fue evaporada al vacío para producir un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de 4:1 acetato de etilo - metanol para proporcionar 0.69 g (64% de rendimiento) del producto como un semisólido blanco. La RMN 1H ($CDCl_3$) indicó una mezcla 3.4:1 de isómeros consistente con el producto deseado como el componente mayor y 2-(3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol como el componente menor. La CL/EM mostró 2 picos cercanos, ambos con un ión molecular $M+1$ de m/z 190.2 por medio de ESI positiva.

[00209] Etapa 2 : Preparación de 2-(4-bromo-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol: A una mezcla de isómeros 3.4:1 de 2-(5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol y 2-(3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (0.69 g) en 10 mL de cloroformo enfriado en hielo, se adicionó una solución de 200 μ L de bromo en 5 mL de cloroformo. Después de 1 hora, la mezcla fue tratada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diluída con diclorometano. La capa

de diclorometano fue lavada con 3 porciones de bicarbonato de sodio acuoso saturado, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado para producir 0.96 g del producto crudo como un aceite marrón. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo - metanol 8:1 para proporcionar 0.23 g (23% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM indicó un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 270.2 por medio de ESI positiva.

[00210] Etapa 3: Preparación de la O-bencil oxima de (*E*)-5-bromo-2,3-dihidroinden-1-ona: A 5-bromoindanona (5.66 g) en 60 mL de etanol se adicionaron 5.57 g de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina y 3.2 mL de piridina. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo sólido fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color ámbar. El material crudo fue cristalizado a partir de hexano para proporcionar 5.43 g (84% de rendimiento) de un sólido de color canela claro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM indicó un pico sencillo con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 318.1 por medio de ESI positiva.

[00211] Etapa 4: Preparación del ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico: A la O-bencil oxima de (*E*)-5-bromo-2,3-dihidroinden-1-ona (5.00 g; Ejemplo 2, etapa 3) en 200 mL de tetrahidrofurano enfriado en hielo seco/acetona se adicionaron 7.0 mL de una solución 2.5 M de *n*-butillitio en hexano gota a gota. Después de 20 minutos, 3.9 mL de trimetilborato se adicionaron a -78°C a la solución marrón clara y a la mezcla de reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo fue tratado con agua y acidificado con ácido clorhídrico 1M hasta pH 3. Después de agitar por 5 minutos, la mezcla fue basificada con hidróxido de sodio 2M y extraída con 3 porciones de dietil éter. Los extractos de dietil éter fueron extraídos con 2

224

porciones de hidróxido de sodio 0.5M. Los extractos acuosos combinados fueron acidificados a pH 1 con ácido clorhídrico 1M y extraídos con 2 porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados para producir 3.46 g (78% de rendimiento) del producto como un sólido de color canela. La RMN ^1H (d_6 DMSO) fue consistente con el producto deseado. La CL/EM indicó a pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 282.1 por medio de ESI positiva.

[00212] Etapa 5: Preparación de la *O*-bencil oxima de (*E*)-5-(1-(2-hidroxietil)-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A 2-(4-bromo-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol (0.050 g; Ejemplo 2, Etapa 2) disuelto en 5 mL de acetonitrilo, se adicionaron 2 mL de agua, el ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (0.058 g; Ejemplo 2, Etapa 4), y 0.155 g de carbonato de potasio. La mezcla fue purgada con nitrógeno y alrededor de 20 mg del catalizador tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) fueron adicionados. La mezcla fue calentada a 75 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita, la torta del filtrado fue lavada con acetato de etilo, y el filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y agua. El acetato de etilo fue lavado con carbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 0.05 g del producto crudo como un cristal incoloro. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de diclorometano - metanol 8:1 para proporcionar 18.6 mg (23% de rendimiento) del producto como un cristal incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 425.2 por medio de ESI positiva.

[00213] Etapa 6: Preparación de la oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-5-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **123**: A la *O*-bencil oxima de (*E*)-5-(1-(2-hidroxietil)-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (15.8 mg; Ejemplo 2, Etapa 5) en 5 mL de metanol se adicionó 1 gota de ácido clorhídrico 6M y alrededor de 5 mg de hidróxido de paladio (20% por peso

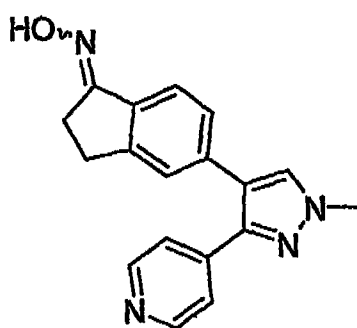
225

22

en carbono). Un balón llenado con hidrógeno fue unido al recipiente de la reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue filtrada a través de celita y la celita fue lavada con metanol. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue dividido entre carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado para producir 9.1 mg (73% de rendimiento) de un sólido blanco. La RMN ^1H (d_4 MeOH) fue consistente con la estructura deseada 123. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $M+1$ de m/z 335.3 por medio de ESI positiva.

Ejemplo 3

Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona 113



113

[00214] Etapa 1: Preparación de 4-(1H-pirazol-3-il)piridina: A 50 mL de etanol absoluto se adicionó (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (20 g; Ejemplo 1, Etapa 1). Cuando todos los sólidos se disolvieron, se adicionaron 6.33 mL de monohidrato de hidracina gota a gota con agitación. Después de 30 minutos se adicionaron 1.1 mL adicionales del hidrato de hidracina. Después de 2 horas, la reacción fue tratada con agua y la solución amarilla fue concentrada al vacío hasta que se formó una pasta aguada. El producto sólido resultante fue recolectado por medio de filtración al vacío, lavado con agua, y secado bajo alto vacío durante la noche para producir 15.27 g (93% de rendimiento) del producto como cristales blanquecinos. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con una mezcla tautomérica de la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $M+1$ de m/z 146.4 por medio de ESI positiva.

226

[00215] Etapa 2: Preparación de 4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina: A 150 mL de tetrahidrofurano se adicionó 4-(1*H*-pirazol-3-il)piridina (4.96 g; Ejemplo 3, Etapa 1) y la solución fue enfriada en hielo. A esto se adicionaron lentamente 1.64 g de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral. Después de que cesó la evolución de gas, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 min, se enfrió de nuevo en hielo, y se adicionaron 3.4 mL de dimetilsulfato. A la mezcla se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo marrón oscuro fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para proporcionar 4.6 g del producto crudo como un sólido amarillo pálido. El material crudo fue recogido en una mezcla de dietil éter y hexano, filtrada a través de celita, y se le permitió cristalizar. Se obtuvo un total de 2.98 g (55% de rendimiento) de cristales amarillos pálidos. La RMN ¹H (CDCl₃) fue consistente con un isómero sencillo de la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 160.5 por medio de ESI positiva.

[00216] Etapa 3: Preparación de 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina: A una solución de 4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-yl)piridina (2.98 g; Ejemplo 3, Etapa 2) en 50 mL de cloroformo enfriado en hielo, se adicionó gota a gota, una solución de 1.15 mL de bromo en 30 mL de cloroformo. Alrededor de 15 mL de metanol se adicionaron para ayudar a la disolución del precipitado amarillo que se formó. Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue extinguida con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diluida con diclorometano. La capa de diclorometano fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y evaporada para producir el producto crudo como un semisólido amarillo. Se formó una pasta aguada del material crudo en acetato de etilo y fue filtrada a través de celita. El filtrado fue evaporado para producir 4.18 g del producto como un sólido amarillo. La RMN ¹H (CDCl₃) fue consistente

con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $M+1$ de m/z 240.5 por medio de ESI positiva.

[00217] Etapa 4: Preparación de la O-bencil oxima de 5-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: Al ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (3.00 g; Ejemplo 2, Etapa 4) en 32 mL de acetonitrilo y 8.0 mL de agua se adicionó 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina (2.00 g; Ejemplo 3, Etapa 3). La solución fue desoxigenada al burbujear nitrógeno a través de la solución por 10 min. A la mezcla resultante se adicionaron 5.62 g de carbonato de potasio, 10 mL de *N,N*-dimetilformamida, y 290 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla fue luego puesta en reflujo por 8 horas (durante el curso de este tiempo, una pequeña porción del catalizador fue adicionada dos veces). La mezcla de reacción enfriada fue filtrada a través de celita y la torta del filtrado fue lavada con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua, salmuera, secado sobre sulfato de sodio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 5.1 g del producto crudo como un aceite. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 2.50 g (80% de rendimiento) del producto como una espuma de color amarillo claro. La RMN 1H ($CDCl_3$) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $M+1$ de m/z 395.2 por medio de ESI positiva.

[00218] Etapa 5: Preparación de la oxima 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona 113: A la O-bencil oxima de 5-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (2.50 g; Ejemplo 3, Etapa 4) en 60 mL de metanol se adicionaron 0.89 g de hidróxido de paladio (20% por peso en carbono) y 6.3 mL de ácido clorhídrico 6M. Un balón llenado con hidrógeno fue unido al recipiente de la reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y la celita fue lavada con metanol. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con salmuera y evaporado para producir 1.0 g del producto crudo como un

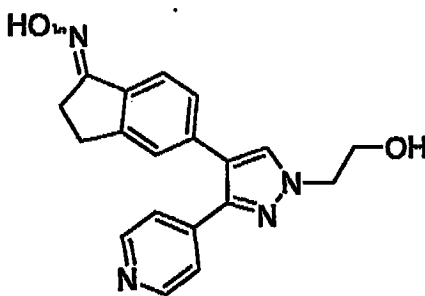
228

sólido blanco. La capa acuosa fue reextraída con dos porciones de n-butanol. El n-butanol fue evaporado al vacío para proporcionar 0.4 g adicionales de producto crudo como un sólido blanco. Los sólidos fueron combinados y lavados con dos porciones de 15 mL de agua, disueltos en una mezcla 1:1 de diclorometano-metanol, filtrados, y the filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue triturado con acetato de etilo y secado para proporcionar 0.98 g (51% de rendimiento) del producto como un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada **113**. La CL/EM mostró a pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 305.4 por medio de ESI positiva.

Ejemplo 4

Oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona

110



110

[00219] Etapa 1: Preparación de 4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)piridina: A 4-(1H-pirazol-3-il)piridina (36.1 g; Ejemplo 3, Etapa 1) en 600 mL de cloroformo y 600 mL de ácido acético, se adicionaron 20.4 g de acetato de sodio y la mezcla fue agitada por 1 hora hasta que se tornó homogénea. La solución fue luego enfriada en un baño de hielo y una solución de 12 mL de bromo en 150 mL de ácido acético se adicionó durante un período de 30 minutos. Se formó un precipitado durante la adición de bromo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y basificada con hidróxido de sodio 4M a pH 4. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano fueron lavados con agua, luego salmuera, secados sobre

229

sulfato de magnesio y aplicados a un tapón de silica gel. El tapón fue lavado con diclorometano y el producto fue eluido con acetato de etilo y luego una mezcla 19:1 de acetato de etilo/metanol. El eluyente contenía 33.2 g (60% de rendimiento) del producto como un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con una mezcla tautomérica de la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 226.2 por medio de ESI positiva.

[00220] Etapa 2: Preparación de acetato de 2-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etilo: A 4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-piridina (0.50 g; Ejemplo 4, Etapa 1) en 7 mL de N,N-dimetilformamida se adicionaron 1.09 g de carbonato de cesio y 0.27 mL de acetato de 2-bromoetilo. La suspensión resultante fue agitada a 60 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con 2 porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados para producir 0.69 g (100% de rendimiento) del producto como un aceite amarillo. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con una proporción de isómeros de 9:1 de la estructura deseada y el regioisómero acetato de 2-(4-bromo-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etilo. La CL/EM mostró dos picos cercanos, cada uno con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 312.2 por medio de ESI positiva.

[00221] Etapa 3: Preparación de 2-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etanol: A una mezcla de isómeros 9:1 de acetato de 2-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etilo y el regioisómero acetato de 2-(4-bromo-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (0.69 g; Ejemplo 4, Etapa 1) en 20 mL de methanol, se adicionaron 5 mL de agua y 3 mL de hidróxido de sodio 2M. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo acuoso fue extraído dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados al vacío para producir 0.54 g del producto crudo como un sólido blanco. El material crudo fue recrystalizado a partir de acetato de etilo para producir 0.39 g (60% de



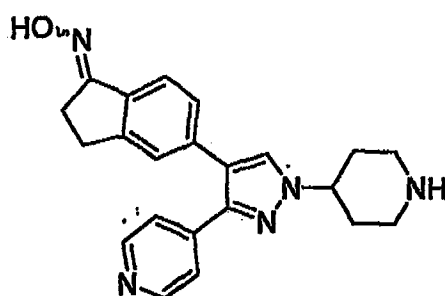
rendimiento) de un sólido blanco en 2 cultivos. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con 1 isómero del producto deseado.

[00222] Etapa 4: Preparación de O-bencil oxima de (*E*)-5-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A 2-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol (100 mg; Ejemplo 4, etapa 3) en 7 mL de acetonitrilo y 3 mL de agua, se adicionaron 136 mg del ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (producto del Ejemplo 2, Etapa 4), y 155 mg de carbonato de potasio. La mezcla fue purgada con nitrógeno y se adicionaron alrededor de 43 mg del catalizador tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla fue calentada a 80 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita, la torta del filtrado fue lavada con acetato de etilo, y el filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo - metanol 8:1 para proporcionar 110 mg (69% de rendimiento) del producto como un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 425.2 por medio de ESI positiva.

[00223] Etapa 5: Preparación de la oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **110**: A la O-bencil oxima de (*E*)-5-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (31.9 mg; Ejemplo 4, Etapa 4) en 5 mL de methanol, se adicionaron 38 μL de ácido clorhídrico 6M y alrededor de 5 mg hidróxido de paladio (20% por peso en carbono). Un balón llenado con hidrógeno fue unido al recipiente de reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue filtrada a través de celita, the celita fue lavada con metanol, y el filtrado fue tratado con una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla 10:1 de diclorometano-metanol para producir 13.2 mg (53% de rendimiento) de un sólido blanco. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada **110**. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 335.4 por medio de ESI positiva.

251

Ejemplo 5

5-d-(piperidin-4-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il-2,3-dihidroinden-1-ona oxime105

105

[00224] Etapa 1 : Preparación del 4-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo: A 4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-piridina (1.00 g; Ejemplo 4, Etapa 1) en 13 mL de N,N-dimetilformamida se adicionaron 2.18 g de carbonato de cesio y luego gota a gota, 1.16 mL de 4-bromo-N-Z-piperidina. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos luego calentada a 55 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada fue diluida con agua y extraída con 2 porciones de acetato de etilo. El acetato de etilo fue lavado con agua, salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y evaporado al vacío para producir 2.48 g del producto crudo como un aceite incoloro. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla 9:9:2 de diclorometano-acetato de etilo-metanol para proporcionar 0.86 g (44% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro. La RMN ¹H (CDCl₃) fue consistente con una mezcla 15:1 de la estructura deseada y el regioisómero 4-(4-bromo-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. La CL/EM mostró dos picos, cada uno con un ión molecular M+1 de m/z 444.3 por medio de ESI positiva.

[00225] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (E)-bencilo: A 4-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.32 g; Ejemplo 5, Etapa 1) en 10 mL de acetonitrilo y 3 mL de

232

agua se adicionaron 0.315 g del ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (preparado como se describió en el ejemplo 2, etapa 4) y 0.30 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno y se adicionaron 84 mg del catalizador tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 2 horas, filtrada a través de celita, y la torta de filtrado fue lavada con acetonitrilo. El filtrado fue evaporado al vacío para producir el producto crudo. El residuo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 0.36 g (83% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro. La RMN ¹H (CDCl₃) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 598.3 por medio de ESI positiva.

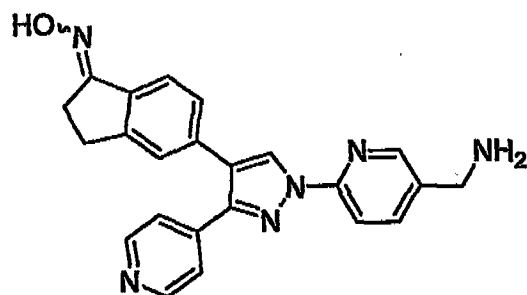
[00226] Etapa 3: Preparación de la oxima de 5-(1-(piperidin-4-il)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **105**: A 4-(4-(1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-bencilo (0.35 g; Ejemplo 5, Etapa 2) en 10 mL de metanol se adicionaron 390 µL de ácido clorhídrico 6M y 40mg de hidróxido de paladio (20% por peso en carbono). Un balón llenado con hidrógeno fue unido al recipiente de reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla fue filtrada a través de celita y la celita fue lavada con metanol. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue disuelto en 10 mL de diclorometano y 10 mL de metanol, tratado con 1.64 g de resina MP-carbonato (cargando 2.86 mmol/g) por 0.5 horas, filtrado y evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de trituración con diclorometano para producir 0.1492 g (68% de rendimiento) de un sólido blanco. La RMN ¹H (d₄ MeOH) fue consistente con la estructura deseada **105**. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 374.4 por medio de ESI positiva.

Ejemplo 6

Oxima de 5-(1-(5-(aminometil)piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **117**

233

23



117

[00227] Etapa 1: Preparación de 6-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo: A 4-(4-bromo-1*H*-pirazol-3-il)-piridina (200 mg; Ejemplo 4, Etapa 1) en 5 mL de DMF se adicionaron lentamente 0.043 g de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral. Después de 20 minutos, se adicionaron 0.124 g de 6-cloronicotinonitrilo. La mezcla fue calentada a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada fue diluida con agua y el sólido resultante fue recolectado por medio de filtración al vacío para producir 0.26 g (89% de rendimiento) del producto como un sólido de color canela. La RMN ¹H (CDCl₃) fue consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 328.5 por medio de ESI positiva.

[00228] Etapa 2: Preparación de (*E*)-6-(4-(1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il) 3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo: A 6-(4-bromo-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (0.26 g; Ejemplo 6, etapa 1) en 16 mL de acetonitrilo y 4 mL de agua se adicionaron el ácido (*E*)-1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (0.34 g; Ejemplo 2, Etapa 4) y 0.33 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno y se adicionaron 46 mg del catalizador tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 1.5 horas, filtrada a través de celita, la torta del filtrado fue lavada con acetonitrilo. El filtrado fue evaporado para producir el producto crudo, el cual fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla 10:1 de diclorometano-metanol para proporcionar 0.15 g (36% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo pálido. La RMN ¹H (CDCl₃) fue

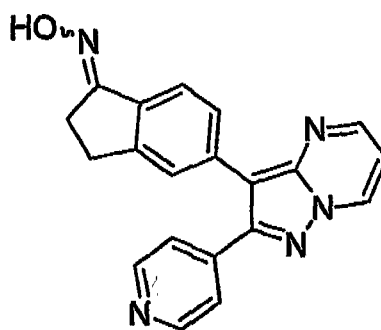
234

consistente con la estructura deseada. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 483.2 por medio de ESI positiva.

[00229] Etapa 3: Preparación de la oxima de 5-(1-(5-(aminometil)piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **117**: A (*E*)-6-(4-(1-(benciloxiimino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il) 3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (0.15 g; Ejemplo 6, Etapa 2) en 10 mL de metanol se adicionaron 205 μ L de ácido clorhídrico 6M y 11 mg de hidróxido de paladio (20% por peso en carbono). Un balón llenado con hidrógeno fue unido al recipiente de reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue filtrada a través de celita y la celita fue lavada con metanol. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue disuelto en 10 mL de metanol, tratado con 1.00 g de resina MP-carbonato (cargando 2.86 mmol/g) por 20 minutos, filtrado y evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de diclorometano-metanol-trietilamina 50:10:1 para producir 0.088 g (71% de rendimiento) de un sólido blanco. La RMN ^1H (d_6 DMSO) fue consistente con la estructura deseada **117**. La CL/EM mostró un pico con un ión molecular M+1 de m/z 397.3 por medio de ESI positiva.

Ejemplo 7

Oxima de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5-*a*]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **124**



124

[00230] Etapa 1: Preparación de 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanonitrilo: A 20.00 g de isonicotinato de metilo en 290 mL de toluene seco, se adicionó una solución de 50 mL de metóxido de sodio 4.37M en metanol, seguido por

235

235

19.2 mL de acetonitrilo. La mezcla resultante fue puesta en reflujo por 16 horas y concentrada a sequedad. Los sólidos fueron luego recogidos en una cantidad mínima de agua y el pH fue ajustado a pH 5-6 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue diluida con agua y extraída con una mezcla de alcohol isopropílico – diclorometano 1:10. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados para producir 3.9 g del producto como una espuma oscura. La RMN ^1H (d_6 DMSO) fue consistente con la estructura deseada. La EM mostró un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 145.2 por medio de APCI (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) positiva.

[00231] Etapa 2: Preparación de 5-(piridin-4-il)-1-*H*-pirazol-3-amina: A 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanonitrilo (3.40 g; Ejemplo 7, Etapa 1) suspendido en 230 mL de etanol se adicionaron 2.92 mL de hidracina. La mezcla fue puesta en reflujo por 3 horas y concentrada a sequedad. El residuo fue purificado por medio de cromatografía, eluyendo con una mezcla de metanol al 10% en diclorometano para producir 0.80 g (21% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo claro. La EM mostró un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 161.3 por medio de APCI positiva.

[00232] Etapa 3: Preparación de 2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidina: A 5-(piridin-4-il)-1-*H*-pirazol-3-amina (0.50 g; Ejemplo 7, Etapa 2) en 31 mL de etanol se adicionaron 0.182 g de cloruro de zinc, 0.54 mL de malonaldehído, y 7.8 mL de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue puesta en reflujo por 1 hora, enfriada, y concentrada a sequedad. El residuo fue recogido en hidróxido de amonio concentrado, diluido con agua, y extraído con una mezcla de metanol al 10% en acetato de etilo. Los extractos fueron secados sobre sulfato de sodio y evaporados para proporcionar 0.50 g (81% de rendimiento) del producto como un sólido de color canela. La RMN ^1H (d_6 DMSO) fue consistente con la estructura deseada. La EM mostró un ión molecular $\text{M}+1$ de m/z 197.4 por medio de APCI positiva.

236

234

[00233] Etapa 4: Preparación de 3-bromo-2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidina: A 2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidina (0.30 g) en 15 mL de cloroformo se adicionó gota a gota una solución de 86 μ L de bromo en 1 mL de cloroformo. Después de 1.5 horas, a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada para proporcionar 386 mg (92% de rendimiento) del producto como un sólido de color canela. La EM mostró un ión molecular M+1 de m/z 277.4 por medio de APCI positiva.

[00234] Etapa 5 : Preparación de la O-metil oxima de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A 3-bromo-2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidina (0.150 g; Ejemplo 7, etapa 4) y el ácido (*E*)-1-(metoxiimmo)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilborónico (0.224 g; Ejemplo 1, Etapa 5) en 5.5 mL de 1,2-dimetoxietano, se adicionaron 0.167 mL de trietilamina y 27 mg del catalizador de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II). La mezcla fue calentada a 60 °C por 16 horas, diluida con acetato de etilo, y lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada para producir 94 mg (49% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo. La RMN ^1H (CDCl_3) fue consistente con la estructura deseada. El EM mostró un ión molecular M+1 de m/z 356.2 por medio de APCI positiva.

[00235] Etapa 6: Preparación de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona: A la O-metil oxima de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (0.090 g; Ejemplo 7, Etapa 5) en 1.3 mL de dioxano se adicionaron 1.3 mL de ácido clorhídrico 4M y la mezcla fue calentada a 100 °C por 5 horas. La mezcla de reacción enfriada fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada para producir 75 mg del producto como un sólido amarillo-marrón. Este material fue mantenido sin purificación adicional.

235

237

[00236] Etapa 7: Preparación de la oxima de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona **124**: A 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5- α]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona (0.050 g; Ejemplo 7, etapa 6) en 1.5 mL de etanol se adicionaron 16 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 19 μ L de piridina. La mezcla resultante fue calentada a 80 °C por 3 horas. La mezcla de reacción enfriada fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada para producir el producto crudo. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía preparativa de capa delgada, eluyendo con una mezcla de metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 10 mg del producto como un sólido de color canela. La RMN ^1H (d_6 DMSO) fue consistente con el compuesto deseado **124**. La EM mostró un ión molecular M+1 de m/z 342.2 por medio de APCI positiva.

Ejemplo 8

Protocolo de ensayo de la IC₅₀ de B-Raf

[00237] La actividad de la proteína B-Raf humana recombinante puede ser evaluada *in vitro* por medio del ensayo de la incorporación de fosfato radioetiquetado a la MAP quinasa (MEK) recombinante, un sustrato fisiológico conocido de la B-Raf, de acuerdo con US 2004/127496 y WO 03/022840. La proteína B-Raf humana recombinante catalíticamente activa es obtenida por medio de la purificación de células de insecto sf9 infectadas con un vector de expression de baculovirus recombinante de B-Raf humana. Para asegurar que toda la fosforilación del sustrato resultara de la actividad de la B-Raf, se utilizó una forma catalíticamente inactiva de la MEK. Esta proteína es purificada a partir de la MEK inactiva mutante de la expresión de células bacteriales como una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST-kdMEK).

[00238] La actividad/inhibición de la B-Raf V600E de longitud completa fue calculada al medir la incorporación del fosfato radioetiquetado proveniente de [γ - ^{33}P]ATP en la MEK tipo salvaje modificada por la FSBA. Las mezclas de ensayos de 30 μ L contenían PIPES de Na 25 mM, pH 7.2, KCl 100 mM,

238

238

MgCl₂ 10 mM, β-glicerofosfato 5 mM, Vanadato de Na 100 μM, ATP 4 μM, [γ-³³P]ATP 500 nCi, FSBA-MEK 1 μM y B-Raf V600E de longitud completa 20 nM. Las incubaciones fueron llevadas a cabo a 22 °C en una placa Costar 3365 (Corning). Antes del ensayo, la B-Raf y la FSBA-MEK fueron preincubadas juntas en la solución amortiguadora del ensayo a 1.5x (20 μL de 30 nM y 1.5 μM, respectivamente) por 15 minutos, y el ensayo fue iniciado por medio de la adición de 10 μL de ATP 12 μM. Siguiendo la incubación por 60 minutos, las mezclas del ensayo fueron extinguidas por medio de la adición de 200 μL de TCA al 25%, la placa fue mezclada sobre un agitador giratorio por 10 minutos y el producto fue capturado sobre una placa de filtro Perkin-Elmer GF/B empleando un Cosechador Tomtec Mach III. Después de sellar la base de la placa, se adicionaron 32 μL del coctel de centelleo Bio-Safe II (Research Products International (Internacional de Productos de Investigación)) a cada pozo y la placa fue sellada en la parte superior y se llevó a cabo el conteo en un Topcount NXT (Packard).

Ejemplo 9

Ensayo de la B-Raf *in vitro*

- [00239] La actividad de los compuestos de prueba (Fórmulas Ia y Ib) como inhibidores de la B-Raf puede ser determinada por medio del siguiente ensayo de anisotropía de fluorescencia de la unión de la quinasa *in vitro*, de acuerdo con U.S. 2004/127496 y WO 03/022840 como sigue.
- [00240] La enzima quinasa, el ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto de prueba son incubados juntos para alcanzar un equilibrio termodinámico bajo condiciones tales en las que, en ausencia del compuesto de prueba, el ligando fluorescente se enlaza a la enzima de manera significativa (>50%) y en presencia de una concentración suficiente (>10 x K_i) de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente sin enlazarse es apreciablemente diferente del valor enlazado.
- [00241] La concentración de la enzima quinasa es preferiblemente mayor que o igual a 1 x K_f. La concentración requerida de ligando fluorescente

238

239

dependerá de la instrumentación empleada, y de las propiedades fluorescentes y fisicoquímicas. La concentración empleada debe ser más baja que la concentración de la enzima quinasa, y preferiblemente menor que la mitad de la concentración de la enzima quinasa. Un protocolo típico es:

1. Todos los compuestos son disueltos en solución amortiguadora HEPES 50 mM de comparación, 7.5 farmacéutica, CHAPS 1mM, $MgCl_2$ 10 mM.

2. Concentración de enzimas B-Raf: 1 nM

3. Concentración del ligando fluorescente: 0.5 nM

4. Concentración del compuesto de prueba: 0.5 nM-100 μ M

5. Los componentes son incubados en un volumen final de 10 μ L en una placa de microtitulación LJL HE 384 tipo B negra hasta que se alcanzó el equilibrio (alrededor de 3 a 30 horas)

6. La anisotropía de fluorescencia es leída por medio de LJL Acquest.

[00242] K_i = constante de disociación para la unión del inhibidor; K_f = constante de disociación para la unión del ligando fluorescente. El ligando fluorescente puede ser un colorante del tipo de la fluoresceína o la rodamina.

[00243] Las condiciones alternativas del ensayo de la actividad catalítica de la B-Raf utilizan 3 μ g de GST-kdMEK, ATP 10 μ M y ^{33}P -ATP 2 μ Ci, MOPS 50 mM, EDTA 0.1 mM, sacarosa 0.1M, $MgCl_2$ 10 mM más dimetilsulfóxido al 0.1% (que contiene el compuesto cuando ello sea apropiado) en un volumen total de reacción de 30 μ L. Las reacciones son incubadas a 25 °C por 90 minutos y las reacciones fueron terminadas por adición de EDTA a una concentración final de 50 μ M. 10 μ L de la reacción es salpicada sobre un papel de fosfoclulosa P30 y secado al aire. Después de cuatro lavados en ácido tricloroacético al 10% helado, ácido fosfórico al 0.5%, los papeles

242

22

son secados al aire antes de la adición del líquido de centelleo y la radioactividad es medida en un contador de centelleo.

- [00244] La actividad de los compuestos como inhibidores de Raf también puede ser determinada por medio de los ensayos descritos en WO 99/10325; McDonald, O. B., y otros. (1999) Anal. Biochem. 268:318-329, y en el póster 3793 de la reunión de AACR en New Orleans 1998.

Ejemplo 10

Ensayo de neuroprotección *in vitro*

- [00245] Las propiedades neuroprotectoras de los inhibidores de B-Raf pueden ser determinadas por medio del siguiente ensayo *in vitro* en Cultivos de Cortes de Hipocampo de Ratas, de acuerdo con US 2004/127496; US 2004/082014; y WO 03/022840 como sigue.
- [00246] Los cultivos organotípicos proporcionan un intermedio entre los cultivos de células neuronales disociadas y los modelos *in-vivo* de pérdida de oxígeno y glucosa (OGD). La mayoría de las interacciones gliales-neuronales y los circuitos neuronales son mantenidos en cortes cultivados de hipocampo, facilitando así la investigación de los patrones de muerte entre diferentes tipos de células en un modelo que se parece a la situación *in vivo*. Estos cultivos permiten el estudio del daño celular retrasado y la muerte en 24 horas, o más, posterior a la afrenta y permite la evaluación de las consecuencias de las alteraciones de largo término en condiciones de cultivo. Una cantidad de laboratorios han reportado daño neuronal retrasado en respuesta a la OGD en cultivos organotípicos de los hipocampos (Vornov y otros, Stroke (Ataque), (1994) 25:57465; Newell y otros. (1995) Brain Res. 676:38-44). Varias clases de compuestos han demostrado que protegen en este modelo, incluyendo los antagonistas de EAA (Strasser y otros, Brain Res., (1995) 687:167-174), bloqueadores del canal de Na (Tasker y otros., J. Neurosci., (1992) 12:98-4308) y bloqueadores del canal de Ca (Pringle y otros. (1996) Stroke (Ataque) 7:2124-2130).

291

[00247] Método: Los cultivos de cortes de hipocampo organotípicos fueron preparados empleando el método de Stoppini y otros (1995) J. Neurosci. Methods 37:173-182. En pocas palabras, secciones de 400 micras (400 μm) fueron preparadas a partir de hipocampos de ratas Sprague Dawley de 7-8 días de haber nacido son cultivadas sobre membranas semiporosas por 9-12 días. La OGD es luego inducida por medio de incubación en suero y medio libre de glucosa en una cámara anaeróbica por 45 minutos. Los cultivos son luego retornados al incubador con aire/ CO_2 por 23 horas antes del análisis. El yoduro de propidio (PI) es empleado como un indicador de la muerte celular. El PI no es tóxico para las neuronas y ha sido empleado en muchos estudios para determinar la viabilidad celular. En neuronas dañadas, el PI entra y se une a los ácidos nucleicos. El PI enlazado muestra emisión aumentada a 635 nm cuando se excita a 540 nm. Una imagen de fluorescencia de PI y una imagen de luz blanca son tomadas y la proporción de muerte celular es analizada. El área de la región de CA1 es definida a partir de la imagen de luz blanca y es sobrepuesta sobre la imagen del PI. A la señal de PI se le determina su umbral y el área del daño de PI es expresada como un porcentaje del área de la CA1. La correlación entre la fluorescencia de PI y la muerte celular confirmada histológicamente ha sido validada previamente por medio de la tinción de Nissl empleando violeta de cresilo rápido (Newell y otros. (1995) J. Neurosci. 15:7702-7711).

Ejemplo 11

Ensayo Espectrofotométrico de la Inhibición de ERK

[00248] Las propiedades de inhibición de la ERK de los compuestos de la invención también pueden ser determinadas por medio del siguiente ensayo espectrofotométrico de enzimas acopladas (Fox y otros. (1998) Proteína Sci 7:2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK2 activada (10 nM) es incubada con diversas concentraciones del compuesto en DMSO (2.5%) por 10 minutos a 30 °C en solución amortiguadora HEPES 0.1 M, pH 7.5, que contiene MgCl_2 10 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 μM ,

292

piruvato quinasa 150 $\mu\text{g/mL}$, lactato deshidrogenasa 50 $\mu\text{g/mL}$, y péptido erktide 200 μM . La reacción es iniciada por la adición de ATP 65 μM . La velocidad de disminución de la absorbancia a 340 nm es observada, lo cual indica el grado de enzima no inhibida presente en el ensayo. La IC_{50} es evaluada a partir de los datos de velocidad como una function de la concentración del inhibidor.

Ejemplo 12

Ensayo de Fosforilación Celular de ERK 1/2

- [00249] Las propiedades de inhibición de la ERK de los compuestos de la invención pueden ser determinadas por medio del siguiente ensayo de proliferación celular *in vitro*.
- [00250] La inhibición de la fosforilación basal de ERK 1/2 fue determinada al incubar las células con el compuesto por 1 hora y cuantificar la señal fluorescente de pERK en células fijas y normalizar a la señal total de ERK.
- [00251] **Materiales y Métodos:** las células Malme-3M fueron obtenidas a partir de la ATCC y cultivadas en RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10%. Las células fueron colocadas en placas de 96 pozos a 15,000 células/pozo y se les permitió enlazarse por 1-2 horas. Los compuestos diluidos fueron luego adicionados a una concentración final de DMSO al 1%. Después de 1 hora, las células fueron lavadas con PBS y fijadas en formaldehído al 3.7% en PBS por 15 minutos. Esto fue seguido por lavado en PBS / Triton X-100 al 0.2% y permeabilizado en MeOH al 100% por 15 minutos. Las células fueron bloqueadas en solución amortiguadora bloqueadora Odyssey (LI-COR Biosciences) por al menos 1 hora. Los anticuerpos para la ERK fosforilada (Cell Signaling (Señalización Celular) #9106 monoclonal) y la ERK total (Santa Cruz Biotechnology (Biología Santa Cruz) #sc-94, policlonal) fueron adicionados a las células e incubadas por al menos 1 hora. Después de lavar con PBS / Triton X-100 0.2%, las células fueron incubadas con anticuerpos secundarios etiquetados de manera fluorescente (IgG-IRDye800 de cabra anti-conejo, Rockland e IgG-Alexa Fluor 680 de cabra anti-conejo, Molecular Probes

243

(Sondas Moleculares)) por una hora adicional. Las células fueron luego lavadas y analizadas por fluorescencia en ambas longitudes de onda empleando el Sistema de Imágenes Infrarrojas Odyssey (LI-COR Biosciences). La señal de la ERK fosforilada fue normalizada a la señal de la ERK total.

[00252] De manera alternativa, el ensayo puede comprender un medio completo preparado al adicionar suero bovino fetal al 10% y solución de penicilina / estreptomicina al medio RPMI 1640 (JRH Biosciences), de acuerdo con US 2003/0139452. Las células de cáncer de colon, por ejemplo, la línea celular HT-29, son adicionadas a cada uno de 84 pozos de una placa de 96 pozos a una densidad de sembrado de 10,000 células/pozo/150 μ L. A las células se les permite unirse a la placa por medio de la incubación a 37 °C por 2 horas. Una solución del compuesto de prueba es preparado en el medio completo por medio de una dilución en serie para obtener las siguientes concentraciones: 20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, y 0.08 μ M. La solución del compuesto de prueba (50 μ L) es adicionada a cada uno de los 72 pozos que contienen las células. A los 12 pozos remanentes que contienen células, solo se adiciona medio completo (200 μ L) para formar un grupo de control a fin de medir la proliferación máxima. A los 12 pozos remanentes vacíos, se adiciona medio completo para formar un grupo de control de vehículo a fin de medir el ruido de fondo. Las placas son incubadas a 37 °C por 3 días. Una solución patrón de 3 H-timidina (1 mCi/mL, New England Nuclear, Boston Mass.) es diluida a 20 μ Ci/mL en medio RPMI, luego 20 μ L de esta solución son adicionados a cada pozo. Las placas son incubadas adicionalmente a 37 °C por 8 horas luego cosechadas y analizadas en cuanto a la captación de 3 H-timidina empleando un contador de líquido de centelleo.

244

244

Ejemplo 13Ensayo de Viabilidad Celular

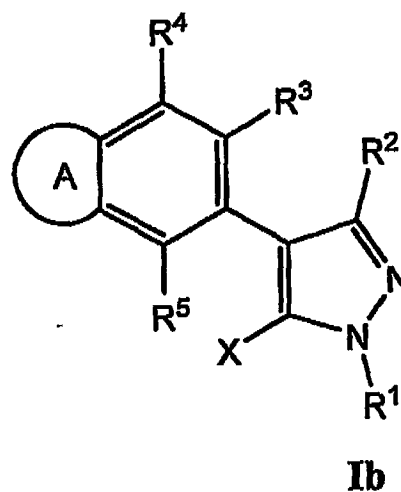
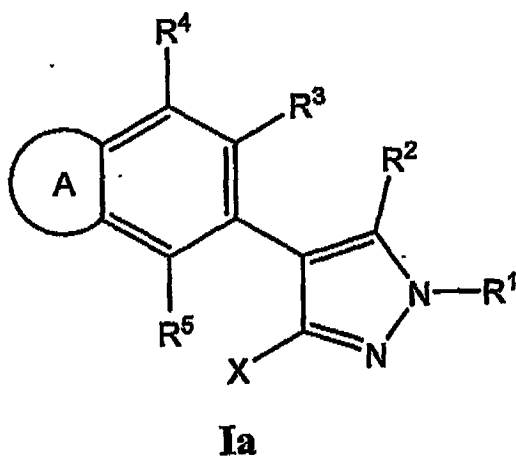
- [00253] Las células viables después de una incubación de 3 días con el compuesto fueron cuantificadas empleando el ensayo colorimétrico MTS/PMS de Promega.
- [00254] **Materiales y Métodos:** Las células de Malme-3M fueron colocadas en placas de 96 pozos a una densidad de 20,000 células/pozo. A las células se les permitió unirse por 1 – 2 horas. Los compuestos diluidos fueron luego adicionados a las células a una concentración final de DMSO al 0.5%. Después de 3 días, el número de células viables fue determinado empleando el ensayo de MTS (Promega, Ensayo de Proliferación Celular No Radioactivo Acuoso CellTiter 96). En pocas palabras, los reactivos de MTS fueron adicionados a las células e incubados por 1 hora. La absorbancia a 490 nm fue luego leída empleando un lector de microplacas. El ruido de fondo proveniente de los pozos solo con medio fue sustraído.
- [00255] La anterior descripción es considerada solo como ilustrativa de los principios de la invención. Además, dado que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para aquellos versados en la materia, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y al proceso mostrado como se describió anteriormente. Por consiguiente, todas las modificaciones y equivalentes adecuados pueden considerarse que caen dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones siguientes.
- [00256] Las palabras “comprenden,” “que comprende,” “incluyen,” “que incluyen,” e “incluye” cuando son empleadas en esta descripción y en las reivindicaciones siguientes están dirigidas a especificar la presencia de las características establecidas, enteros, componentes, o etapas, pero ellas no descartan la presencia o adición de una o más de otras características, enteros, componentes, etapas, o grupos de los mismos.

245

245

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto seleccionado a partir de las Fórmulas Ia y Ib:



y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A es: (i) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N, y S, (ii) un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente fusionado a un heterociclo de 5 o 6 miembros, o (iii) un anillo fenilo, en donde dichos anillos heterocíclico, carbocíclico y fenilo son sustituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $=NOR^{20}$, $=NR^{20}$, $=N+(O)OR^{20}$, $=NNR^{20}R^{21}$, $=O$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbociclíl C_3-C_{12} , heterociclíl C_2-C_{20} , y un grupo protector, y en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, carbociclíl y heterociclíl son sustituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F,

246

296

Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbociclil C_3-C_{12} , heterociclil C_2-C_{20} ;

X es seleccionado a partir de un heterociclil C_2-C_{20} , un carbociclil C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} , en donde dicho heterociclo, carbociclil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

R^1 es seleccionado a partir de H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , (alquil C_1-C_8) $NR^{20}R^{21}$, un heterociclil C_2-C_{20} , un carbociclil C_3-C_{12} , y un aril C_6-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, heterociclo, carbociclil y aril son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, OR^{20} , CN, $C(=O)NR^{20}R^{21}$, $C(=O)OR^{20}$, alquil, (alquil C_1-C_8) $NR^{20}R^{21}$, y heterociclil;

24x

R^2 es seleccionado a partir de H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil,

o R^1 y R^2 de la Fórmula Ia junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos, forman, de manera opcional, un anillo heterociclo fusionado, de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados, de manera independiente, a partir de O, N y S, en donde dicho anillo heterociclo es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclil;

24x

248

R^3 , R^4 , y R^5 son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclíil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclíil C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclíil, aril, y heterociclíil son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclíil, aril, y heterociclíil;

R^{20} y R^{21} son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , heterociclíil C_2-C_{20} , y un grupo protector, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, y heterociclíil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^a$, $-C(=Y)OR^a$, $-C(=Y)NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(=Y)R^a$, $-OC(=Y)OR^a$, $-OC(=Y)NR^aR^b$, $-OS(O)_2(OR^a)$, $-OP(=Y)(OR^a)(OR^b)$, $-OP(OR^a)(OR^b)$, $-P(=Y)(OR^a)(OR^b)$, $-P(=Y)(OR^a)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(OR^a)$, $-S(O)_2(OR^a)$, $-SC(=Y)R^a$, $-SC(=Y)OR^a$, y $-SC(=Y)NR^aR^b$,

o R^{20} y R^{21} junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico es substituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, alquil, alquenil y alquinil;

R^{23} es H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , heterociclíil C_2-C_{20} , o un grupo protector;

R^a y R^b son, de manera independiente, H, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , o heterociclíil C_2-C_{20} ;

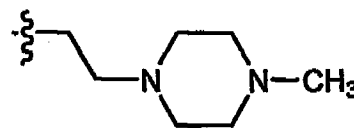
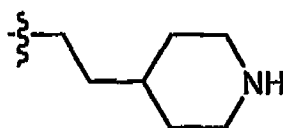
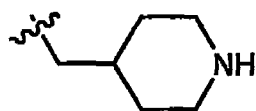
249

240

Y es, de manera independiente, O, S, NR^{20} , $^+\text{N}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{N}(\text{OR}^{20})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR}^{20})$, o $\text{N}-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; y

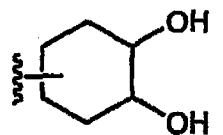
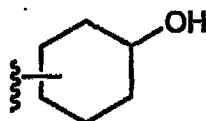
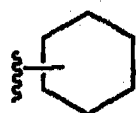
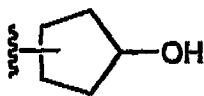
el grupo protector es seleccionado a partir de trialkilsilil, dialkylphenilsilil, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, ftalimido, t-butoxicarbonil (BOC), benciloxycarbonil (CBz), 9-fluorenilmetilenoxy-carbonil (Fmoc), y tetrahidropiranil.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es H.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$ substituido de manera opcional.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es metil.
5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es alquil substituido con $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.
7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$.
8. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
9. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es alquil substituido con un heterociclil.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^1 es seleccionado a partir de las estructuras:



251

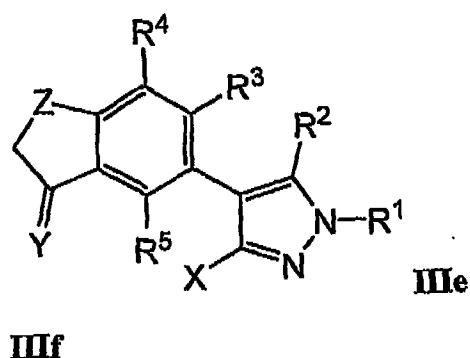
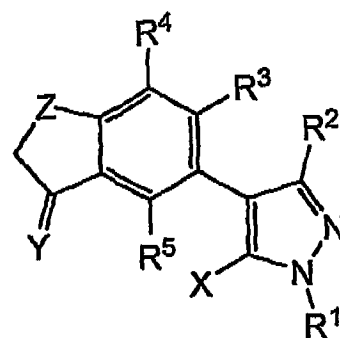
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^1 es seleccionado a partir de las estructuras:



20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es un aril sustituido de manera opcional.
21. El compuesto de la reivindicación 20 en donde X es un fenil, naftil, antracil, bifenil, indanil, o tetrahidronaftil sustituidos de manera opcional.
22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es un heterociclii sustituido de manera opcional.
23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde X es un 2- piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2- tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 2- pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-pirazinil, 2-oxazolil, 4-oxazolil, o 5-oxazolil sustituidos de manera opcional.
24. El compuesto de la reivindicación 23 en donde X es 4-piridil sustituido de manera opcional.
25. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de fenil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidropiridil, piperazinil, pirrolidinil, piridil, pirimidinil, dihidrotiofenil, tiofenil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, y pirazolil.
26. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 de la Fórmula la junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un

252

254

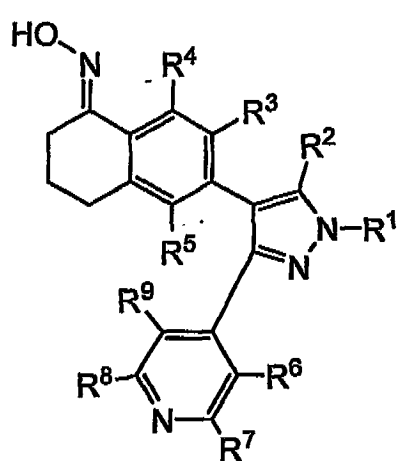
**IIIe**

en donde Z es seleccionado a partir de $CR^{20}R^{21}$, $C(=Y)$, NR^{20} , O, y S.

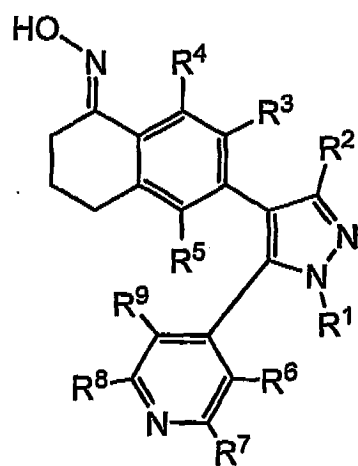
30. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Z es CH_2 .
31. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Z es O.
32. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Y es O.
33. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Y es $N-OR^{20}$.
34. El compuesto de la reivindicación 33 en donde Y es N-OH.
35. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Z es O, y Y es $N-OR^{20}$.
36. El compuesto de la reivindicación 29 en donde Z es CH_2 , y Y es $N-OR^{20}$.
37. El compuesto de la reivindicación 29 seleccionado a partir de las Fórmulas **Ila**, **Ilc**, **Ile**, **Ilg**, **IIla**, **IIlc**, y **IIle**, en donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterociclo fusionado de 5 o 6 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S.
38. El compuesto de la reivindicación 37 en donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo pirimidina fusionado.
39. El compuesto de la reivindicación 29 seleccionado a partir de las Fórmulas **IVa**, **IVb**, **Va** y **Vb**:

255

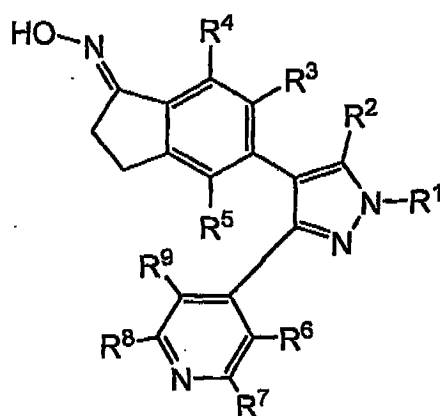
257



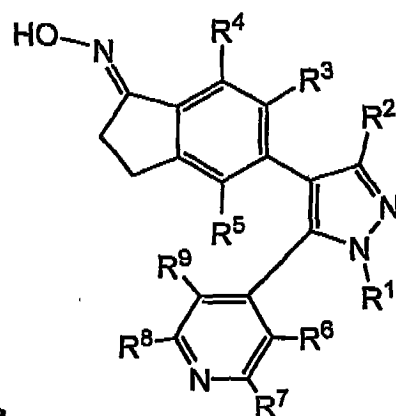
VIIIa



VIIIb



IXa



IXb

en donde R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclil C_2-

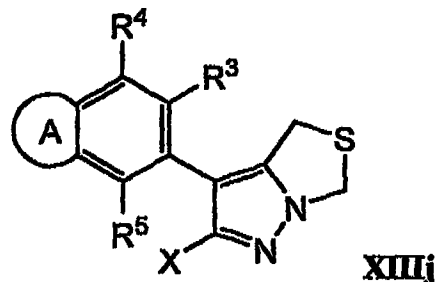
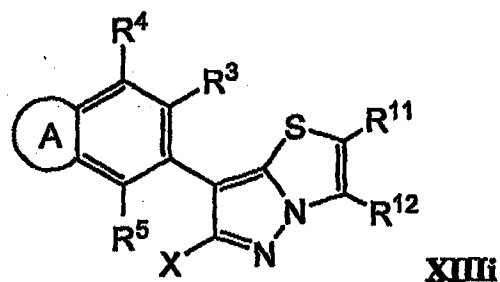
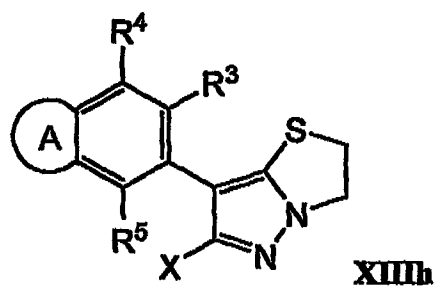
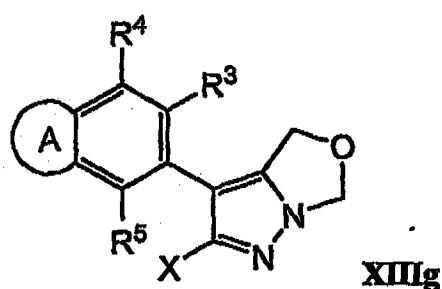
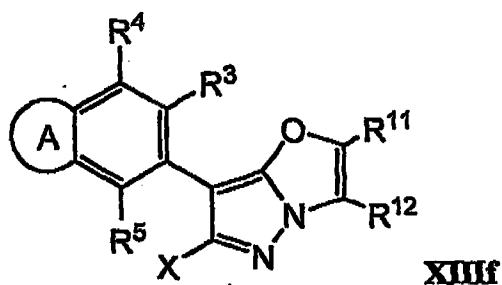
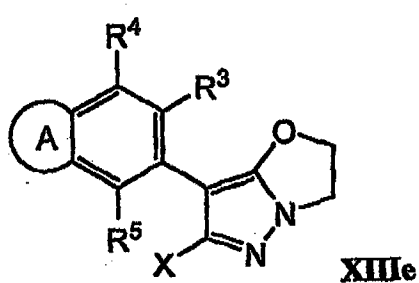
258

26

$\text{OS(O)}_2(\text{OR}^{20})$, $-\text{OP(=Y)(OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{OP(OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-$
 $\text{P(=Y)(OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{P(=Y)(OR}^{23})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S(O)R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, $-$
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)(OR}^{20})$, $-\text{S(O)}_2(\text{OR}^{20})$, $-\text{SC(=Y)R}^{20}$, $-\text{SC(=Y)OR}^{20}$, $-$
 $\text{SC(=Y)NR}^{20}\text{R}^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7
 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$,
 alquenil $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinil $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbocicilil $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, aril $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, y heterociclo $\text{C}_2\text{-}$
 C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril, y heterociclo
 son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos
 seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} ,
 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S(O)R}^{20}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbocicilil, aril,
 y heterociclo.

50. El compuesto de la reivindicación 49 en donde R^1 y R^2 de las Fórmulas **Xa** y **XIa** junto con los átomos a los cuales ellos se encuentran unidos forman un anillo heterociclo fusionado de 5 o 6 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S.
51. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de las Fórmulas **XIIa-d** y **XIIIa-j**:

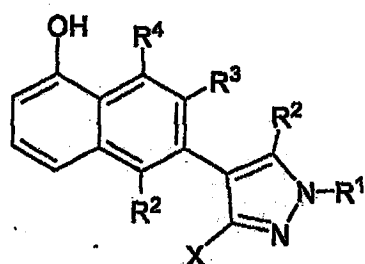
262



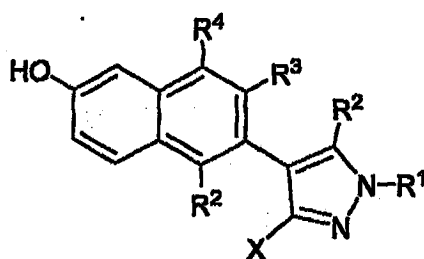
en donde R^{11} , R^{12} , y R^{13} son seleccionados, de manera independiente, a partir de H, F, Cl, Br, I, $-OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, lactama con 5 - 7 miembros en el anillo, lactona con 5 - 7 miembros en el anillo, sultama con 5 - 7 miembros en el anillo, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , carbociclil C_3-C_{12} , aril C_6-C_{20} , y heterociclo C_2-C_{20} , en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclo son substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, alquil, alquenil, alquinil, carbociclil, aril, y heterociclo.

263

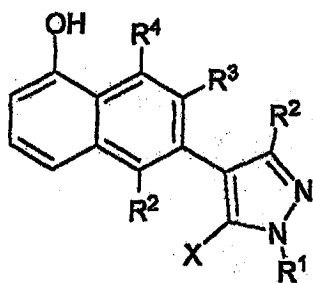
52. El compuesto de la reivindicación 51 en donde X es seleccionado a partir de fenil, naftil, y bifenil y las formas substituidas del mismo.
53. El compuesto de la reivindicación 51 en donde X es seleccionado a partir de 2-piridil, 3- piridil, 4-piridil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 2-tiazolil, 4- tiazolil, y 5-tiazolil, y las formas substituidas del mismo.
54. El compuesto de la reivindicación 51 en donde X es un 4-piridil substituido de manera opcional.
55. El compuesto de la reivindicación 51 en donde el anillo A es un anillo opcionalmente substituido seleccionado a partir de ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidropiridil, piperazinil, pirrolidinil, piridil, pirimidinil, tiofenil, y fenil.
56. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de las Fórmulas XIVa-d



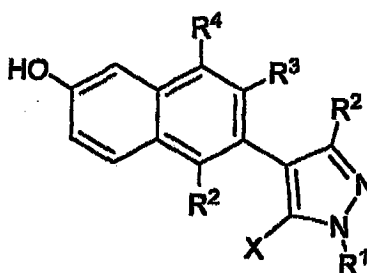
XIVa



XIVb



XIVc



XIVd

57. El compuesto de la reivindicación 56, seleccionado a partir de las Fórmulas XVa-d:

29

Oxima de 5-(1-(piperidin-4-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(4-metilpiperidinil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3R-tetrahidrofuranil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3S-tetrahidrofuranil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(4-tetrahidropiranil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3S-(1R-hidroxi)ciclohexil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2,3 dihidroxipropil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3-ciano-piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3S-(1S-hidroxi)ciclohexil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3-aminometil-piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(5-(aminometil)piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

268

Oxima de 5-(1-(3S-(1S, 2R-dihidroxi)ciclohexil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(3-metoxiacetamidopropil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

2 Oxima de 5-(1-(4-aminometilfenil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(5-(acetamido)piridin-2-il)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-metil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2-hidroxietil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(2-(piridin-4-il)pirazolo[1.5-a]pirimidin-3-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2S-(1S-hidroxi)ciclopentil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-ciclopentil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2-(4-metilpiperazinil)etil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-benzofuran-3(2H)-ona;

4 Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidrocromen-4-ona;

Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(2-(2-hidroxietil)aminoetil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

267

268

5-(1-(2-(4-metilpiperazinil)etil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

5-(2-hidroxietil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

5-(1-(2S-(1S-hidroxi)ciclopentil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

Oxima de 5-(1-(2-(N-piperidil)etil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona;

5-(1-(4-piperidil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]fenil pirazol;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

Oxima de 5-(1-(4-(N-metilpiperidil))-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

5-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-indolin-2-ona;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-1-ol;

5-(1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-indolin-2-ona;

Oxima de 5-(1-ácido acético-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ona;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroftalazin-1,4-diona;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-6-1H-indol;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxietil)isoindolin-1,3-diona;

268

NG

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-benzo[d][1,3]dioxol;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-quinazolin-4(3H)-ona;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-ter-butiloxicarbonil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-5-1H-indol;

5-(1-(2-hidroxietil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-5-isoindolin-1,3-diona;

Oxima de (Z)-5-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1-ona;

Oxima de (Z)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1-ona;

5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1-imina;

6-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)naftalen-1-ol;

6-(1-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)naftalen-1-ol; y

6-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)naftalen-2-ol.

59. Una composición farmacéutica compuesta de un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

60. La composición de acuerdo con la reivindicación 59, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un agente anti-proliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la enfermedad del hígado, un agente anti-viral, un agente para tratar los trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.

26

61. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad para inhibir de manera detectable la actividad de la quinasa Raf y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
62. Un método de tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste de cáncer, ataque, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, condiciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructores de hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por la trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad del hígado, condiciones patológicas inmunes que involucran la activación de las células T, y trastornos del SNC en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto terapéuticamente efectivo de un compuesto de la reivindicación 1.
63. Un método de tratar el cáncer en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
64. El método de la reivindicación 63 en donde el cáncer es seleccionado a partir de seno, de ovarios, cervical, de próstata, de testículo, del tracto genitourinario, del esófago, de la laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de los huesos, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de la tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de los pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides,

272

trastornos linfoides, células pilosas, de la cavidad bucal y de la faringe (oral), del labio, de la lengua, de la boca, de la faringe, del intestino delgado, del colon – recto, del intestino grueso, del recto, del cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin y la leucemia.

65. Un método de tratar la enfermedad cardiovascular seleccionada a partir de restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto del miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
66. Un método de tratar la enfermedad neurodegenerativa seleccionada a partir de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la isquemia cerebral o la enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
67. Un método de tratar enfermedades inflamatorias seleccionadas a partir de artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, y reacciones de hipersensibilidad retardada en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
68. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
69. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la enfermedad cardiovascular.

241

70. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la enfermedad neurodegenerativa.
71. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la enfermedad inflamatoria.
72. Un conjunto para tratar un trastorno hiperproliferativo, que comprende:
- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ; y
 - b) instrucciones para su uso.
73. El conjunto de la reivindicación 72, que comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad anti-hiperproliferativa.
74. El conjunto de la reivindicación 73, que comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad del mismo.
75. El conjunto de la reivindicación 73, en donde dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en recipientes separados.
76. El conjunto de la reivindicación 73, en donde dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo recipiente.
77. Un método de preparar el compuesto de la Fórmula Ia de la reivindicación 1 que comprende la etapa de reaccionar un compuesto halo-pirazol:

272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089790- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:42:31

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUJECREACIONE

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 275



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD

☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X] 118
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable

Fecha **31 AGO. 2007**

Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

227
276

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GENENTECH, INC.
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 89790
	Solicitud internacional	PCT/US2006/003654
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13115

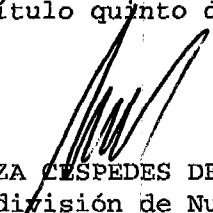
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02/10/2007
adpall