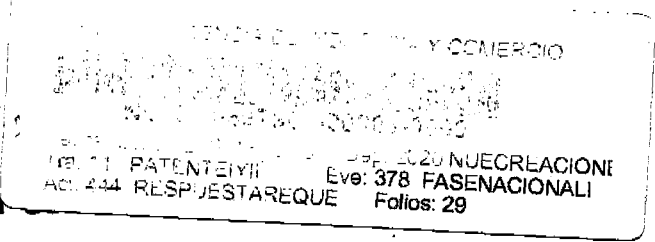


JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

280
277



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-GENENTECH INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS PIRAZOLO INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS".-Clase C07D 401/04.-Expediente número 07-089.790.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Octubre de 2007 y a mi memorial de plazo de 7 de Diciembre del mismo año.

2. Dando cumplimiento al mencionado requerimiento, me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 2008-02-06-052, 2008-02-07-052 y 2008-02-06-053, debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 723993, 723991 y 723994 del 7 de Febrero de 2008, respectivamente.

3. Adicionalmente, me permito manifestar a este Despacho que es deseo de mi representado modificar el título de la patente que nos ocupa, con el fin de que éste permita identificar más claramente el objeto de la presente invención, y atienda la solicitud hecha por este Despacho. El nuevo título es:

"COMPUESTOS PIRAZOLO INHIBIDORES DE RAF Y MÉTODOS"

281-282

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-02-06-052
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Estado de California

Secretario de Estado

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 Christine Marie Ricks
3. actuando como Secretario de Estado, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Christine Marie Ricks, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 2 de enero de 2008
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 480640
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- El Gran Sello del Estado de California
- Secretario de Estado
- Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
AES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA E. COBARR DE TAMAYO

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 Christine Marie Ricks*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Christine Marie Ricks, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 2nd day of January 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 480640*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



Jana Bowen
Secretary of State



ASSIGNMENT

The undersign,

1. Ellen Laird
2. Joseph P. Lyssikatos
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topolav

domiciled in

1. 2435 Mallard Circle, Longmont CO 80504, US
2. 42 Alta Avenue, Piedmont, CA 94611, US
3. 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031, US
4. 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027, US
5. 2331 Steel Street, Longmont, CO 80501, US
6. 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020, US
7. 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027, US

hereby state under oath to be sole and true inventor(s) of

RAF INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS

ate, as well that assign, without reservations or limitation,
in favor of

ARRAY BIOPHARMA, INC.

A corporation organized and existing under the laws of

Delaware, USA

domiciled at

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Ellen Laird


Joseph P. Lyssikatos

Mike Welch

Jonas Grina

104-04-CO
TRASPASO

Los abajo firmados

1. Ellen Laird
2. Joseph P. Lyssikatos
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topolav

Domiciliado en

1. 2435 Mallard Circle, Longmont CO 80504, US
2. 42 Alta Avenue, Piedmont, CA 94611, US
3. 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031, US
4. 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027, US
5. 2331 Steel Street, Longmont, CO 80501, US
6. 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020, US
7. 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027, US

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

RAF INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin
reserve ni limitación, a favor de

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con

las leyes de

Delaware, USA

Domiciliada en

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia

Josh Hansen

Brad Newhouse

George Topolav

NOTARIAL CERTIFICATE

On this _____ day of _____, 2007,
personally appeared before me, a Notary Public,

1. Ellen Laird
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topolav

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

My Commission Expires: _____

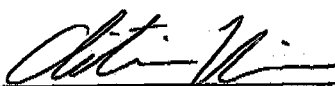
(Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 20th day of September, 2007,
personally appeared before me, a Notary Public,

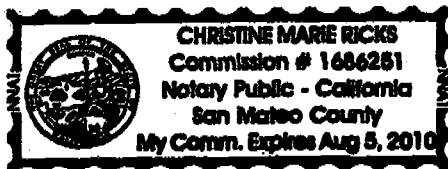
2. Joseph P. Lyssikatos

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

My Commission Expires: Aug. 5, 2010

(Seal)



NOTARIAL CERTIFICATE

104-04-CD 296
A los _____ días del mes de _____ de 2007,
compareció personalmente ante mi, Notario Público,

1. Ellen Laird
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topolav

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

A los _____ días del mes de _____ de 2007,
compareció personalmente ante mi, Notario Público,

2. Joseph P. Lyssikatos

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

ATE

289

CARATULA DE REGISTRO

PATENTES UNICAMENTE

Comisionado para Patentes: Por favor registre los documentos
adjuntos originales o copia de los mismos

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS EU

Oficina de patentes y Marcas

Expediente Apd No. PR2183

1. Nombre de la parte(s) que transfiere:

Alan G. Olivero

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte
que transfiere? ___ Sí ☒ No

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: GENENTECH, INC.

Dirección Interna:

Dirección: 1 DNA Way

Ciudad: South San Francisco Estado: California

Código Postal: 94080-4990

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Traspaso ☐ Fusión

Acuerdo de Seguridad

Cambio de Nombre

Otro

¿Se adjunta nombre(s) & dirección(es)
adicionales? ___ Sí ☒ No

Fecha de Ejecución: 1/18/06

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la
solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s) 60/650.050 B. Patente No. (s)

¿Se adjuntan números adicionales? ___ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: 6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: 1

Expediente No. PR2183

TRASPASO

POR CUANTO, Alan G. Olivero, un ciudadano de los Estados Unidos, residente en 680 Highland Ave., Half Moon Bay, CA 94019 (en adelante "CEDENTE"), ha inventado una invención nueva y útil en

Compuestos Inhibidores De RAF y Métodos

para la cual una solicitud provisional Serie No. 60/650.05, si se recibe (Expediente No. PR2183) ha sido radicada por él el 4 de febrero de 2005; y

POR CUANTO, GENENTECH, INC. una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, que tiene un lugar de negocios en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de Patente de Invención que se obtendrá por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes corresponda;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a dicho GENENTECH, INC. sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y

201 292

todas las Patentes de Invención que se otorguen y expidan por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación o sustituto de ello, y en cuanto a Patente de Invención cualquier reexpedición o reexamen de ello, no únicamente para, de y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, pero para, de y en todos los otros países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dicha Patente de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dicho CEDENTE acuerda y consiente cooperar con GENENTECH, INC., para permitirle a dicho GENENTECH, INC. disfrutar todo el alcance el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dicho CEDENTE incluye la producción oportuna de hechos y documentos pertinentes, dar testimonio, ejecución de memoriales, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo del alcance considerado o deseable por dicho GENENTECH, INC., (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para radicar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia o otros procedimientos de prioridad que comprendan a dicha invención; y (e) para procedimientos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ello, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, impugnaciones de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones de tribunal; siempre y cuando, sin

292 283

embargo, que el gasto incurrido por dicho CEDENTE para proporcionar dicha cooperación sea pagado por dicho GENETECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para el beneficio de dicho GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dicho CEDENTE, sus respectivos herederos, representantes legales y cesionarios.

Dicho CEDENTE por el presente garantiza y afirma que él no ha celebrado y no celebrará ningún traspaso, contrato o entendimiento en conflicto con el presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo como sigue:

South San Francisco

(firma: ilegible)

Fecha: 1/18/06

Alan G. Olivero

REGISTRADO: 01/19/2006

PATENTE

REEL: 017203 FRAME: 0706

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de febrero de 2008, 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



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

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

CERTIFIED 21st September, 2007

5. at Denver, Colorado
6. this day of
7. By MIKE COFFMAN, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Mike Coffman

ASSIGNMENT**TRASPASO**

The undersign,

1. Ellen Laird
2. Joseph P. Lyssikatos
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topalov

domiciled in

1. 2435 Mallard Circle, Longmont CO 80504, US
2. 42 Alta Avenue, Piedmont, CA 94611, US
3. 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031, US
4. 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027, US
5. 2331 Steel Street, Longmont, CO 80501, US
6. 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020, US
7. 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027, US

hereby state under oath to be sole and true inventor(s) of

RAF INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS

te, as well that assign, without reservations or limitation,
in favor of

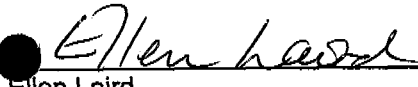
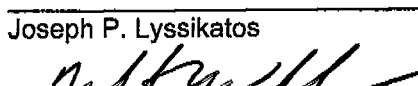
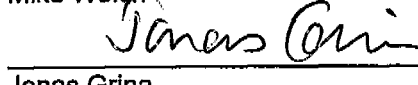
ARRAY BIOPHARMA, INC.

A corporation organized and existing under the laws of
Delaware, USA

domiciled at

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


Ellen Laird
Joseph P. Lyssikatos
Mike Welch
Jonas Grina

Los abajo firmados

1. Ellen Laird
2. Joseph P. Lyssikatos
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topalov

Domiciliado en

1. 2435 Mallard Circle, Longmont CO 80504, US
2. 42 Alta Avenue, Piedmont, CA 94611, US
3. 4834 W. 117th Avenue, Westminster, CO 80031, US
4. 2480 Clayton Circle, Superior, CO 80027, US
5. 2331 Steel Street, Longmont, CO 80501, US
6. 226 Berthoud Trail, Broomfield, CO 80020, US
7. 1697 Reliance Circle, Superior, CO 80027, US

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

RAF INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin
reserve ni limitación, a favor de

ARRAY BIOPHARMA, INC.

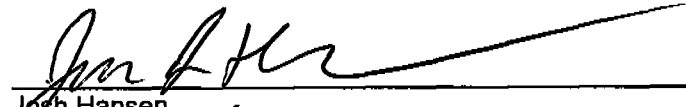
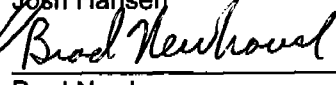
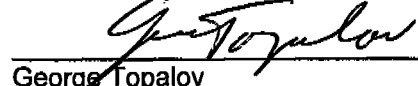
Una sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes de

Delaware, USA

Domiciliada en

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia


Josh Hansen
Brad Newhouse
George Topalov

NOTARIAL CERTIFICATE

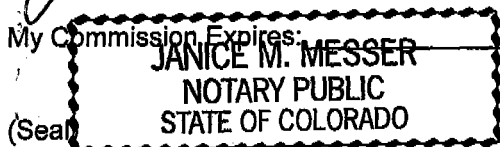
On this 20th day of SEPTEMBER, 2007,
personally appeared before me, a Notary Public,

1. Ellen Laird
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topalov

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Janice M. Messer
Notary Public

My Commission Expires:



My Commission Expires 02/04/2008

NOTARIAL CERTIFICATE

A los _____ días del mes de 13 de 2007,
compareció personalmente ante mi, Notario Público,

1. Ellen Laird
3. Mike Welch
4. Jonas Grina
5. Josh Hansen
6. Brad Newhouse
7. George Topalov

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 19th day of September, 2007,
personally appeared before me, a Notary Public,

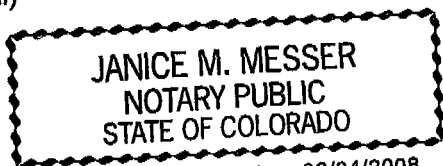
3. Mike Welch

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Janice M. Messer
Notary Public

My Commission Expires: _____

(Seal)



My Commission Expires 02/04/2008

NOTARIAL CERTIFICATE

A los _____ días del mes de _____ de 2007,
compareció personalmente ante mi, Notario Público,

3. Mike Welch

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

304
373

COMPUESTOS PIRAZOLO 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

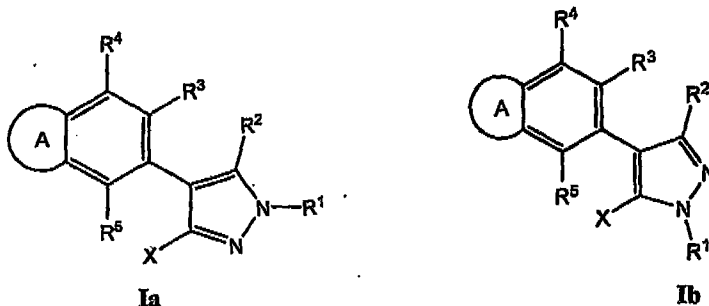
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 07-089.790 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 limite 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 No. publicación: WO2006/084015 A3
(54) Título: COMPUESTOS PIRAZOLO 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 substituidos, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $=NOR^{20}$, $=NR^{20}$, $=N+(O)OR^{20}$, $=NNR^{20}R^{21}$, $=O$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbocicliil C_3-C_{12} , heterocicliil C_2-C_{20} , y un grupo protector, y en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, aril, carbocicliil y heterocicliil son substituidos, de manera opcional e independiente, con uno o más grupos seleccionados, de manera independiente, a partir de F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR)NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, alquil C_1-C_8 , alquenil C_2-C_8 , alquinil C_2-C_8 , aril C_6-C_{20} , carbocicliil C_3-C_{12} , heterocicliil C_2-C_{20} ;

X es seleccionado a partir de un heterocicliil C₂-C₂₀, un carbocicliil C₃-C₁₂, y un aril C₆-C₂₀, en donde dicho heterociclo, carbocicliil 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, carbocicliil C₃-C₁₂, aril C₆-C₂₀, y heterocicliil C₂-C₂₀, en donde dicho alquil, alquenil, alquinil, carbocicliil, aril, y heterocicliil 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, carbocicliil, aril, y heterocicliil;

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 la 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, -NR²⁰C(=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, -NR²⁰C(=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, dialquilfenilsilil, benzoato, bencil, benciloximetil, metil, metoximetil, triarilmetil, ftalimido, t- butoxicarbonil (BOC), benciloxicarbonil (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc), y tetrahidropirasil.

300

6 207

30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO				
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES				
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS				
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	PCT X MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
(21) No. de solicitud: 07-089.790		(22) Fecha de solicitud: 31-08-07		
(51) Clasificación Internacional: 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				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	
	60/650,050	04-02-05	US	
(85) Fecha inicio fase nacional: 04-09-07		(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-08-06		
Fecha de presentación de la solicitud: 02-02-06		N° publicación: WO2006/084015 A3		
No. de solicitud PCT/US2006/003654				
(54) Título: COMPUESTOS PIRAZOLO INHIBIDORES DE RAF PIRAZOL Y MÉTODOS				