SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-150246- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:05:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE PIRROLO [2, 3-B] PIRIDINAS PARA LA INHIBICIÓN DE QUINASAS RAF.

SOLICITANTE: PLEXXIKON, INC.

DIRECCIÓN: 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, Estados Undios de América.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de noviembre de 2011

P2011/000171

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-150246- -00000-0000
Fecha: 2011-11-04 17:05:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD -
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000171**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PLEXXIKON, INC.
Dirección: 91 Bolivar Drive, Suite A, Beekeley, CA 94710.
Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/033571 Fecha Mayo 04, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/129567 Fecha Noviembre 11, 2010

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE PIRROLO [2, 3-B] PIRIDINAS PARA LA INHIBICIÓN DE QUINASAS RAF**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 35/02.

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 06, 2009	61/176,054

(9) **Comprobante de pago No.** 11- _____ **Fecha** Noviembre de 2011

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-003.175.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] 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.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/033571

Prabha N. IBRAHIM
3380 Lubich Drive,
Mountain View, CA 94040
Estados unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Wayne SPEVAK
1585 Campus Drive,
Berkeley, California 94708
Estados unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Hanna CHO
425 Orange Street # 314,
Okland, California 94610
Estados unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Songyuan SHI
3979 Via Cangrejo, San Diego,
California 92130
Estados unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Guoxian WU
240 Ventura Avenue,
Palo Alto, CA 94306
Estados unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108145

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2011 - 16:44:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408398690	03/11/2011	4.169.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-150246- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:05:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El poder otorgado por Plexxikon Inc. a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, tiene los siguientes textos, firmas y sellos en inglés:

Manuscrito: "Ver reconocimiento adjunto"

Gregory J. Smith
Condado de San Diego
Asesor/Registrador/Registrador del Condado

Oficina del Asesor
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 2363771 - Fax: (619) 557-4056

www.sdarcc.com

Oficina del Registrador del Condado
1600 Pacific Highway, Room 260, PO Box: 121750 - San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 - Fax: (619) 557-4155

Yo, Gregory J. Smith, Asesor/Registrador/Registrador del Condado de San Diego, Estado de California, con un sello de Ley, certifico por medio del presente documento que DIANE S. GARCIA, cuyo nombre está suscrito al Juramento o certificado de prueba o reconocimiento del instrumento anexo y por consiguiente escrito, era al momento de tomar dicho juramento, o prueba de reconocimiento, un Notario Público en y para dicho condado, debidamente nombrado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de dicho estado para tomarlos y administrar juramentos y tomar los reconocimientos y pruebas de hechos y otros instrumentos por escrito para ser registrados en este estado. Estoy familiarizado

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

con la escritura de dicho Notario Público y creo que la firma en dicho juramento o certificado de prueba o reconocimiento es genuina. Además certifico que según las leyes del Estado de California, dicho juramento o certificado de prueba o reconocimiento requiere estar sellado, pero la impresión de dicho sello no es exigido por las leyes del Estado de California para ser archivado en mi oficina o en ningún otro lugar.

Fecha: 1º de Junio de 2006.

Firmado en constancia,

(Firmado) Gregory J. Smith, Asesor y Registrador del Condado.

Sello: "Asesor y Registrador del Condado - Condado de San Diego, California".

Oficinas disponibles para servirle:

Chula Vista	El Cajon	Kearny Mesa	San Marcos

Nota: El Modelo de Certificación Notarial lleva la siguiente firma y sello:

Notario Público (Firma): Diane S. Garcia. Notario Publico del Estado de California - Condado de San Diego - Comisión No. 1408800 - Expira el 1º de Abril de 2007.

Sello.

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

ESTADO DE CALIFORNIA
Secretario de Estado
APOSTILLA
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Gregory J. Smith
3. Actuando en calidad de:	Asesor y Registrador del Condado
4. Lleva el sello/estampilla de:	Condado de San Diego
	Certificado
5. En:	San Diego, California
6. El:	Día primero de Junio de 2006
7. Por:	Sub Secretario de Estado, Estado de California
8. Bajo el No.	137876
9. Sello / estampilla:	Gran Sello de Estado de California
10. Firma:	BRUCE McPHERSON, Secretario de Estado. Por: Carolyn J. Johnson
Sello pequeño:	"Oficina del Secretario de Estado"

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Poder" Fecha: 5 de Junio de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia. Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7431

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

State of California

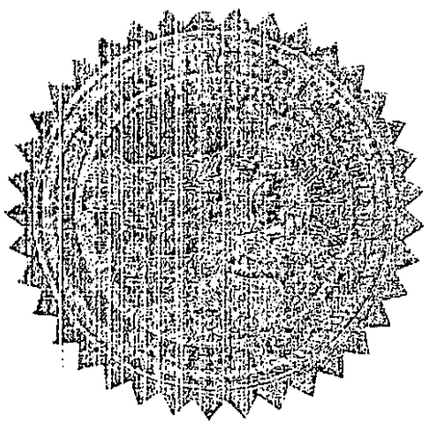
SECRETARY OF STATE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by GREGORY J. SMITH*
3. *acting in the capacity of ASSESSOR/RECORDER/COUNTY CLERK*
4. *bears the seal/stamp of the county of SAN DIEGO*
   State of California

CERTIFIED

5. *At SAN DIEGO, California*
6. *The 1ST day of JUNE, 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 137876*
9. *Stamp/Seal*
10. *Signature*





Bruce McPherson

Secretary of State

BY Carolyn J. Johnson

7

Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK

ASSESSOR'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, GREGORY J SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

DIANE S GARCIA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other Instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: June 1, 2006 Witness by hand

GREGORY J SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA
590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON
200 S. Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

KEARNY MESA
9225 Clairemont Mesa Blvd.
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

SAN MARCOS
334 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodriguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PLEXXIKON, INC.

domiciled in

domiciliado en

91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 1/16/06

City,Country/Ciudad,País: Berkeley, CA USA

See attached acknowledgment

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
January 16, 2006
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Dean R. Artis
of legal age and domiciled in
91 Bolivar Drive, Berkeley, California 94710 USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Plexxikon, Inc.

3. That Plexxikon, Inc., having its principal place of business located in Berkeley, CA United States is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Certificate of the President and Secretary of Plexxikon, Inc.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Dean R. Artis
mayor de edad y domiciliado
91 Bolivar Drive, Berkeley, California 94710 USA
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature): Diane S. Garcia
Diane S. Garcia
Notary Public-State of California
San Diego County
Commission No. 1408800
Expires April 1, 2007

DIANE S. GARCIA
Commission # 1408800
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 1, 2007

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Certificado de Presidente y Secretaria de Plexxikon Inc. lleva los siguientes textos, firmas y sellos en inglés:

Gregory J. Smith
Condado de San Diego
Asesor/Registrador/Registrador del Condado

Oficina del Asesor
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 2363771 - Fax: (619) 557-4056

www.sdarcc.com

Oficina del Registrador del Condado
1600 Pacific Highway, Room 260. PO Box: 121750 - San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 – Fax: (619) 557-4155

Yo, Gregory J. Smith, Asesor/Registrador/Registrador del Condado de San Diego, Estado de California, con un sello de Ley, certifico por medio del presente documento que DIANE S. GARCIA, cuyo nombre está suscrito al Juramento o certificado de prueba o reconocimiento del instrumento anexo y por consiguiente escrito, era al momento de tomar dicho juramento, o prueba de reconocimiento, un Notario Público en y para dicho condado, debidamente nombrado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de dicho estado para tomarlos y administrar juramentos y tomar los reconocimientos y pruebas de hechos y otros instrumentos por escrito para ser registrados en este estado. Estoy familiarizado con la escritura de dicho Notario Público y creo que la firma en dicho juramento o certificado de prueba o reconocimiento es genuina. Además certifico que según las leyes del Estado de California, dicho juramento o certificado de prueba o reconocimiento requiere estar sellado, pero la impresión de dicho sello no es

Traductor Oficial
JORGE ENRIQUE SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

exigido por las leyes del Estado de California para ser archivado en mi oficina o en ningún otro lugar.

Fecha: 8 de Mayo de 2006.

Firmado en constancia,

(Firmado) Gregory J. Smith, Asesor y Registrador del Condado.

Sello: "Asesor y Registrador del Condado - Condado de San Diego, California".

Oficinas disponibles para servirle:

Chula Vista El Cajon Kearny Mesa San Marcos

CERTIFICADO DEL PRESIDENTE Y SECRETARIA DE PLEXXIKON INC.
91 Bolivar Drive
Berkeley, CA 94710

La suscrita, Kathleen Sereda Glaub, certifica lo siguiente:

1. Ella es la Presidente y Secretaria debidamente elegida, calificada y vigente de Plexxikon Inc., una empresa de California (la "Empresa") y está familiarizada con los hechos que se certifican aquí, estando debidamente autorizada para certificarlos y para hacer las declaraciones conforme están certificadas por ella en este documento.
2. Plexxikon Inc. está debidamente constituida, está vigente y el otorgamiento del Poder está dentro del alcance de sus propósitos corporativos y ha sido debidamente autorizado para todas las acciones necesarias por parte de la Empresa.
3. Cada persona mencionada más adelante tiene especificado su puesto al frente, la firma al frente del nombre de dicho funcionario es la firma genuina y tal persona

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

está autorizada para ejecutar documentos en nombre de la Empresa; cualquier documento ejecutado por dicha persona entrará en vigencia contra la Empresa.

Nombre	Cargo	Firma
Dean Richard Artis	Vicepresidente, *Lead Generation*	(Firmado)

El suscrito ha ejecutado este certificado como funcionario de la Empresa, este día 2 de mayo de 2006.
(Firmado) Kathleen Sereda Glaub, Presidente y Secretaria.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS PROPÓSITOS DE CALIFORNIA

Estado de California, Condado de San Diego
El día 5-2-2006, ante mí, Diane Garcia, Notario, se presentaron personalmente DEAN RICHARD ARTIS/KATHLEEN SEREDA GLAUB, a quienes conozco personalmente como las personas cuyos nombres están suscritos al instrumento adjunto y reconocieron ante mí que ellos lo ejecutaron en sus condiciones autorizadas y que por sus firmas en el instrumento, las personas o la entidad a nombre de la cual ellos actuaron, ejecutaron el instrumento.

En constancia, firmo y sello. (Firmado) Diane S. Garcia – Notario Público.
Sello: Diane S. Garcia – Notario Público de California, Condado de San Diego. Mi comisión #1408800 vence el 1º de Abril de 2007.

Descripción del documento adjunto.
Título o tipo de documento: Certificado
Fecha del documento: 5-2-2006.
No. de páginas: 1
El firmante está representando a PLEXXIKON INC.

Traductor Oficial
JORGE E. [illegible] REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Apostilla adjunta:

ESTADO DE CALIFORNIA
Secretario de Estado
APOSTILLA
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Gregory J. Smith
3. Actuando en calidad de:	Asesor y Registrador del Condado
4. Lleva el sello/estampilla de:	Condado de San Diego
	Certificado
5. En:	San Diego, California
6. El:	Día 8 de Mayo de 2006
7. Por:	Sub Secretario de Estado, Estado de California
8. Bajo el No.	137384
9. Sello / estampilla:	Gran Sello de Estado de California
10. Firma:	BRUCE McPHERSON, Secretario de Estado.
	Por: (ilegible)
Sello pequeño:	"Oficina del Secretario de Estado"

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Certificado" Fecha: 5 de Junio de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia. Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7432

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

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 GREGORY J. SMITH*
3. *acting in the capacity of COUNTY ASSESSOR/RECORDER/CLERK*
4. *bears the seal/stamp of the county of SAN DIEGO*
   State of California

CERTIFIED

5. *At SAN DIEGO, California*
6. *The 8TH day of MAY, 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 137384*
9. *Stamp/Seal*
10. *Signature*

Bruce McPherson
Secretary of State

BY Cheryl Allen

OFFICIAL SECRETARY OF STATE

HP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK

ASSESSOR'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, GREGORY J SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

DIANE S GARCIA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: May 8, 2006 Witness by hand

GREGORY J SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA
590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON
200 S. Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

KEARNY MESA
9225 Clairemont Mesa Blvd.
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

SAN MARCOS
334 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

CERTIFICATE OF THE PRESIDENT AND SECRETARY

OF

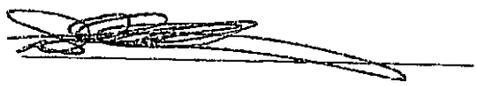
PLEXXIKON INC.
91 Bolivar Drive
Berkeley, CA 94710

The undersigned, Kathleen Sereda Glaub, hereby certifies as follows:

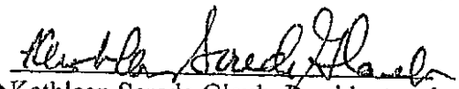
1. She is the duly elected, qualified and acting President and Secretary of Plexxikon Inc. a California corporation (the "***Company***"), and is familiar with the facts herein certified and is duly authorized to certify the same, and to make the statements as certified by her herein.

2. Plexxikon Inc. is duly incorporated, validly existing and the grant of the Power of Attorney is within the scope of its corporate purposes and has been duly authorized by all necessary actions on the part of the Company.

3. Each person named below holds the office set forth opposite such officer's name, the signature opposite such officer's name is such officer's genuine signature and such person is authorized to execute document on behalf of the Company, and any documents executed by such person shall be effective against the Company.

Name	**Title**	**Signature**
Dean Richard Artis	Vice President, Lead Generation	

The undersigned has executed this certificate as an officer of the Company this 2nd day of May, 2006.



Kathleen Sereda Glaub, President and Secretary

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of SAN DIEGO } ss.

On 5-2-2006 (Date) before me, DIANE GARCIA NOTARY (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))

personally appeared DEAN RICHARD ARIS KATHLEEN SEREDA GLAZIER (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.

DIANE S. GARCIA
Commission # 1408800
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 1, 2007

WITNESS my hand and official seal.

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: Certificate

Document Date: 5-2-2006 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: _____

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: PLEXXIKON INC

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/129567 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/033571

(22) International Filing Date:
4 May 2010 (04.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/176,054 6 May 2009 (06.05.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PLEXXIKON, INC.** [US/US]; 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **IBRAHIM, Prabha, N.** [US/US]; 3380 Lubich Drive, Mountain View, CA 94040 (US). **SPEVAK, Wayne** [US/US]; 1585 Campus Drive, Berkeley, California 94708 (US). **CHO, Hanna** [US/US]; 425 Orange Street #314, Oakland, California 94610 (US). **SHI, Songyuan** [US/US]; 3979 Via Cangrejo, San Diego, California 92130 (US). **WU, Guoxian** [US/US]; 240 Ventura Avenue, Palo Alto, CA 94306 (US).

(74) Agents: **WARBURG, Richard, J.** et al.; Foley & Lardner LLP, 11250 El Camino Real, Suite 200, San Diego, CA 92130 (US).

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

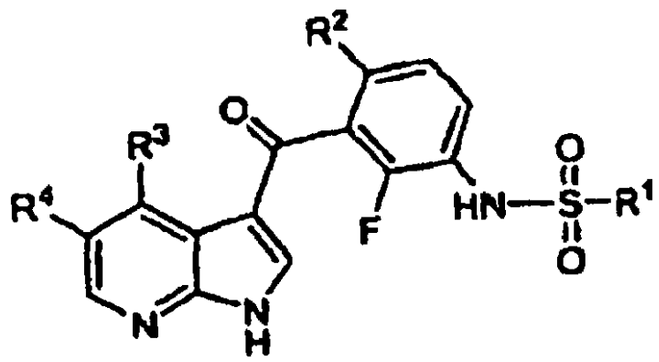
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: PYRROLO [2, 3. B] PYRIDINES WHICH INHIBIT RAF PROTEIN KINASE



Formula I

(57) Abstract: Compounds (I) and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, and forms thereof are active on each of BRaf and c-Raf-1 protein kinase, and may also be active on either or both of A-Raf and B-Raf V600E protein kinase. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, and biliary tract cancer.

WO 2010/129567 A1

PYRROLO[2,3.B] PYRIDINES WHICH INHIBIT RAF PROTEIN KINASE

FIELD OF THE INVENTION

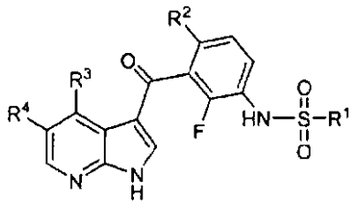
[0001] Disclosed are novel compounds and uses thereof. In certain embodiments disclosed compounds are kinase inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0002] In certain aspects and embodiments disclosed herein, compounds are provided, as well as various salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof. In certain embodiments, the compounds inhibit one or more Raf protein kinases, including one or more of A-Raf, B-Raf, and c-Raf-1, and any mutations thereof. In certain embodiments, the compounds inhibit each of c-Raf-1, B-Raf, and B-Raf V600E protein kinase.

[0003] Also contemplated in accordance with the present invention are methods for the use of the compounds in treating diseases and conditions associated with regulation of the activity of one or more Raf protein kinases, including one or more of A-Raf, B-Raf, and c-Raf-1, and any mutations thereof. Thus, the use of compounds for therapeutic methods involving modulation of protein kinases are provided. In certain embodiments, the compounds inhibit the activity on one or more Raf kinases, including A-Raf, B-Raf and/or c-Raf-1, including any mutations thereof. In certain embodiments, the compounds are used for therapeutic methods involving modulation of one or more Raf protein kinases, including treatment of a variety of indications, including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, acute pain, chronic pain and polycystic kidney disease. In certain embodiments, the compounds are used for therapeutic methods involving modulation of B-Raf V600E mutant protein kinase, including treatment of a variety of indications, including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, biliary tract cancer, and cholangiocarcinoma. In certain embodiments, the compounds are used for therapeutic methods involving modulation of c-Raf-1 protein kinase, including treatment of a variety of indications, including, but not limited to, acute pain, chronic pain and polycystic kidney disease.

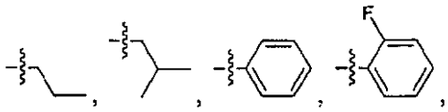
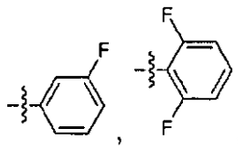
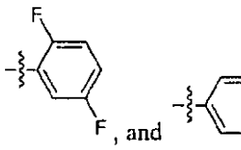
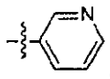
[0004] In a first aspect, compounds having the structure according to the following Formula I are provided:



Formula I

or a salt, a prodrug, or a tautomer thereof,

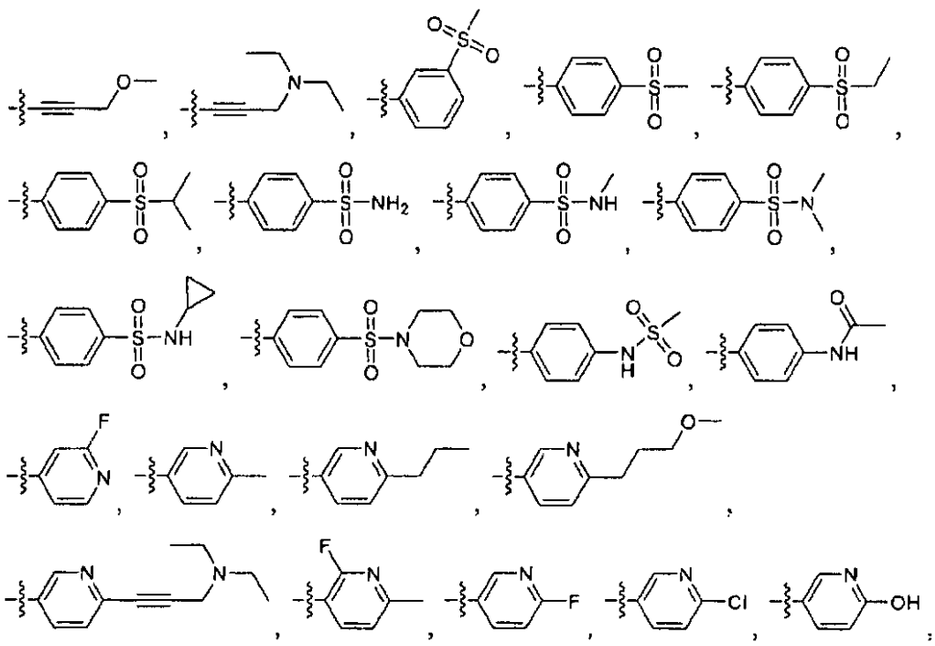
wherein:

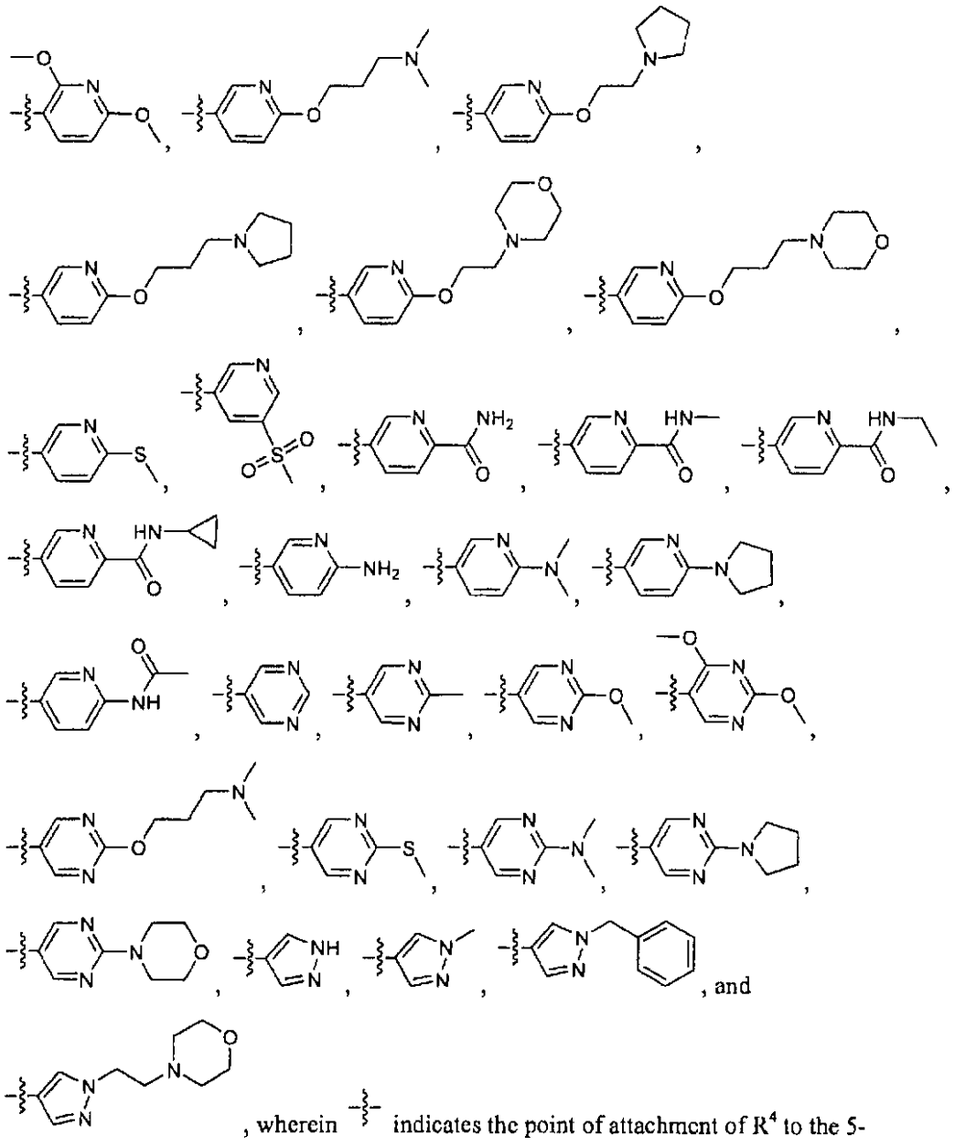
R^1 is selected from the group consisting of  ,  ,  , and  , wherein indicates the point of attachment of R^1 to the $S(O)_2$ shown in Formula 1;

R^2 is hydrogen or fluoro;

R^3 is hydrogen, chloro, methoxy or cyano;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, methyl, methoxy, cyano,  ,

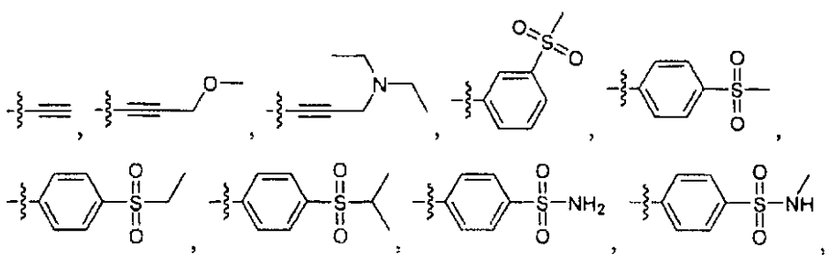


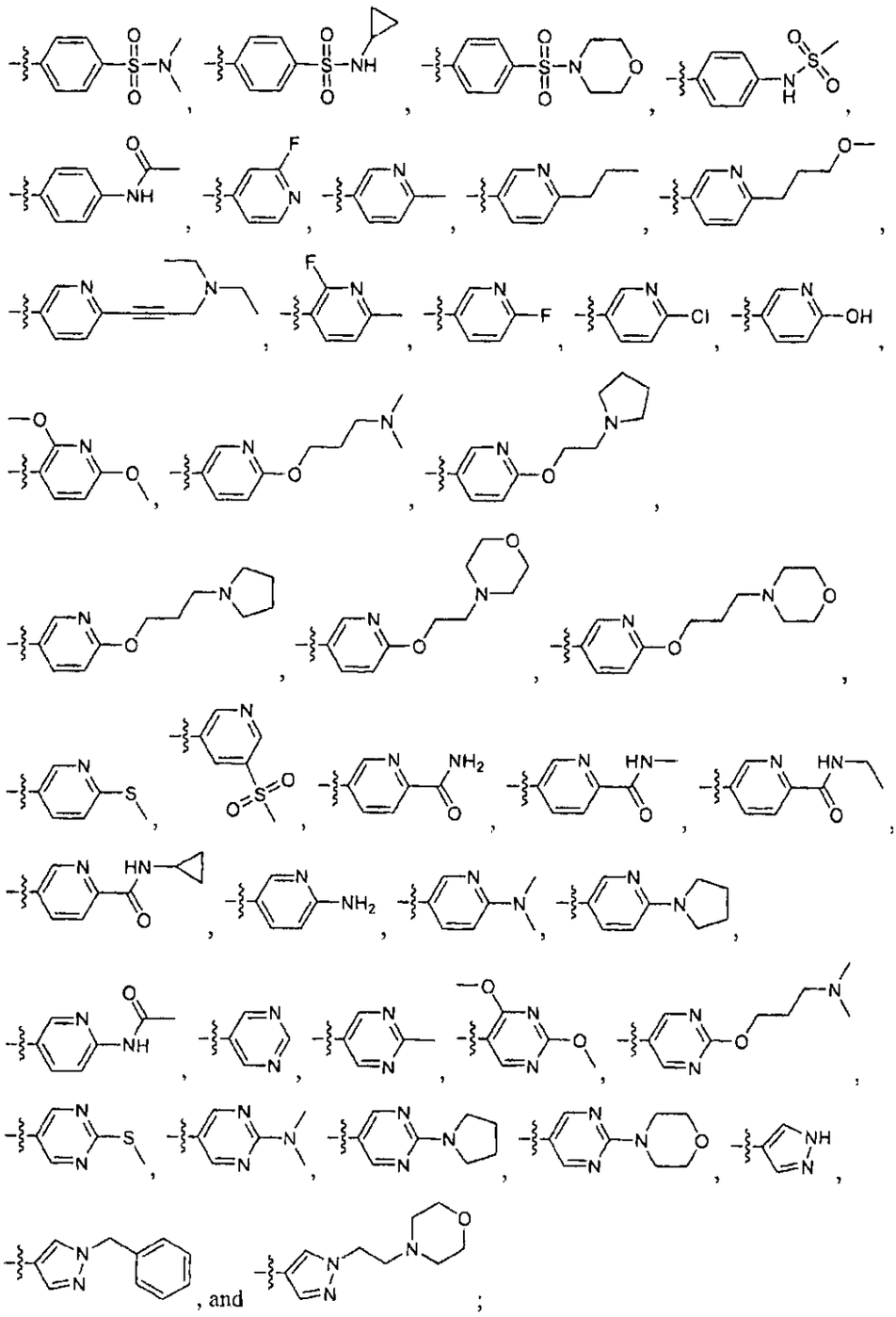


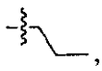
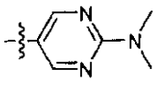
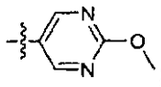
, wherein indicates the point of attachment of R^4 to the 5-position of the pyrrolo[2,3-b]pyridine ring shown in Formula I;

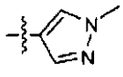
wherein:

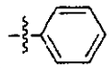
when R^1 is , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is selected from the group consisting of

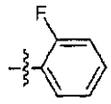
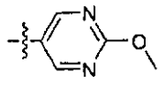


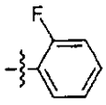
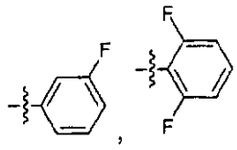
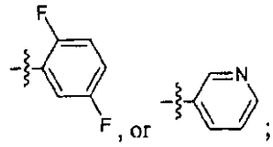


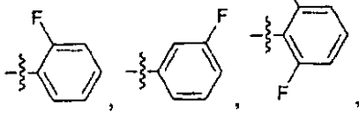
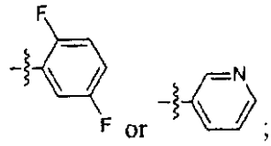
when R^1 is  , R^2 is hydrogen, and R^3 is hydrogen, R^4 is  or  ;

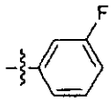
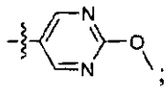
when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is  ;

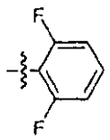
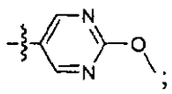
when R^1 is  , R^3 is hydrogen and R^4 is cyano, R^2 is hydrogen or fluoro;

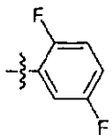
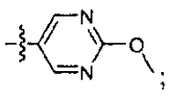
when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is methyl, methoxy, cyano, or  ;

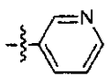
when R^2 is fluoro, R^4 is hydrogen, and R^3 is chloro, methoxy, or cyano, R^1 is  ,  ,  ;

when R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and R^4 is cyano, R^1 is  ,  or ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is methyl or  ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, cyano, or  ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, methoxy, or  ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, or cyano.

[0005] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is selected from the group consisting of:

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2003**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2009**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2010**),

N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2011**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2014**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2015**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2016**),

N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2017**),

N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-

benzenesulfonamide (**P-2018**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2019**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2021**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2022**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2023**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2024**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2029**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2031**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2033**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2037**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2039**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2045**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-fluoro-

benzenesulfonamide (**P-2051**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2052**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2054**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2056**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2072**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2073**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2074**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),
N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),
Propane-1-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2162**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),
N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2172**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2184**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-

benzenesulfonamide (**P-2194**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2199**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide (**P-2220**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2229**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2231**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2234**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2241**),
Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**),
2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**),
Propane-1-sulfonic acid {2-fluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2407**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (**P-2408**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0006] In reference to compounds as described herein, including compounds of Formula I and all embodiments thereof, unless clearly indicated to the contrary, specification of a compound or group of compounds includes salts of such compound(s) (including pharmaceutically acceptable salts), formulations of such compound(s) (including pharmaceutically acceptable formulations), conjugates thereof, derivatives thereof, solid forms thereof, and prodrugs thereof.

[0007] In a second aspect, methods are provided for treating any Raf protein kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0008] In a third aspect, methods are provided for treating any A-Raf protein kinase mediated disease or condition, including any A-Raf mutant kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In certain embodiments, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0009] In a fourth aspect, methods are provided for treating any B-Raf protein kinase mediated disease or condition, including any B-Raf mutant kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In certain embodiments, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0010] In a fifth aspect, methods are provided for treating any B-Raf V600E mutant protein kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In certain embodiments, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0011] In a sixth aspect, methods are provided for treating any c-Raf-1 protein kinase mediated disease or condition, including any c-Raf-1 mutant kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In certain embodiments, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0012] In a seventh aspect, methods are provided for treating any Ras mutant-activated Raf protein kinase mediated disease or condition in an animal subject in need thereof, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein. In certain embodiments, the method involves administering to the subject an effective amount of any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies for the disease or condition.

[0013] In an eighth aspect, a compound as described herein is a Raf kinase inhibitor and has an IC_{50} of less than 500 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in a generally accepted Raf kinase activity assay. In some

embodiments, a compound as described herein will have an IC_{50} of less than 500 nm, less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM with respect to A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, or B-Raf V600E mutant. In some embodiments, a compound as described herein will selectively inhibit one Raf kinase relative to one or more other non-Raf kinases.

[0014] In a ninth aspect, a compound as described herein is a pan Raf inhibitor, i.e. inhibits at least each of B-Raf kinase and c-Raf-1 kinase, with an IC_{50} of less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in each of a generally accepted B-Raf kinase activity assay, and c-Raf-1 kinase activity assay. In some embodiments, the compounds are approximately equipotent on each of B-Raf and c-Raf-1, i.e. the ratio of IC_{50} for either of B-Raf and c-Raf-1 divided by the IC_{50} for the other of B-Raf and c-Raf-1 (e.g. B-Raf IC_{50} divided by c-Raf-1 IC_{50}) is in the range of 10 to 0.1, also 5 to 0.2. In some embodiments, the compound is selective relative to other protein kinases, such that the ratio of IC_{50} for another kinase assessed comparably, divided by the IC_{50} for either of B-Raf and c-Raf-1 is >10, also >20, also >30, also >40, also >50, also >60, also >70, also >80, also >90, also >100, wherein the other protein kinase includes, but is not limited to CSK, Insulin receptor kinase, AMPK, PDGFR or VEGFR. In some embodiments, the pan Raf inhibitor also inhibits A-Raf kinase. In some embodiments, the compounds are approximately equipotent on each of B-Raf, c-Raf-1, and A-Raf. In some embodiments, the pan Raf inhibitor also inhibits B-Raf V600E mutant kinase. In some embodiments, the compounds are approximately equipotent on each of B-Raf, c-Raf-1, and B-Raf V600E. In some embodiments, the pan Raf inhibitor also inhibits A-Raf and B-Raf V600E mutant kinase. In some embodiments, the compounds are approximately equipotent on each of B-Raf, c-Raf-1, A-Raf and B-Raf V600E. In some embodiments, the pan Raf inhibitor also inhibits tumorigenic cell lines that are driven by Ras mutations, i.e. the compounds inhibit proliferation of a Ras mutation driven tumorigenic cell line with an IC_{50} of less than 1 μM, less than 500 nM, less than 200 nM, or less than 100 nM as determined in a generally accepted cell proliferation assay (alternatively, >20%, >40%, >60%, or >80% inhibition at 1 μM). In some embodiments, the pan Raf inhibitor also inhibits IPC298 cells, i.e. the compounds inhibit proliferation of IPC298 cell line with an IC_{50} of less than 1 μM, less than 500 nM, less than 200 nM, or less than 100 nM as determined in a generally accepted IPC298 cell proliferation assay (alternatively, >20%, >40%, >60%, or >80% inhibition at 1 μM).

[0015] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2003**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2009**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2010**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2011**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2014**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2015**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2016**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2017**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2018**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2019**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2021**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2022**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2023**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2024**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2029**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2033**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2037**),

N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2039**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2045**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2051**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2052**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2054**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2056**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2072**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2073**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2074**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),

Propane-1-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2162**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),

N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2172**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2184**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2194**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2199**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide (**P-2220**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2229**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2231**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2234**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2241**),
Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**),
2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**),
Propane-1-sulfonic acid {2-fluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2407**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (**P-2408**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0016] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),

N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),

N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),

N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),

N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),

Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),

Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),

Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**),

Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),

N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2194**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),

Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**),

2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0017] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),
N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),
Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0018] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2172**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2184**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide (**P-2220**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2229**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2231**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2234**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0019] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
Propane-1-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2162**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2199**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),
Propane-1-sulfonic acid {2-fluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2407**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (**P-2408**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0020] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2241**),
Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**),
2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0021] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),
N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2194**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0022] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2003**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2024**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2029**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2033**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2037**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2054**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0023] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2016**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2019**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2023**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2039**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2045**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0024] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2010**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2015**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2018**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2022**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2052**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0025] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2009**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2011**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2014**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2017**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2021**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2051**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0026] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2072**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2073**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2074**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**), and

a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0027] In one embodiment of compounds of Formula I, the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2056**), and
a salt, prodrug, or tautomer thereof.

[0028] In a tenth aspect, compositions are provided that include a therapeutically effective amount of any one or more compound(s) as described herein and at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, and/or diluent, including combinations of any two or more compounds as described herein. The composition can further include a plurality of different pharmacologically active compounds, which can include a plurality of compounds as described herein. In certain embodiments, the composition can include any one or more compound(s) as described herein along with one or more compounds that are therapeutically effective for the same disease indication. In one embodiment, the composition includes any one or more compound(s) as described herein along with one or more compounds that are therapeutically effective for the same disease indication, wherein the compounds have a synergistic effect on the disease indication. In one embodiment, the composition includes any one or more compound(s) as described herein effective in treating a cancer and one or more other compounds that are effective in treating the same cancer, further wherein the compounds are synergistically effective in treating the cancer.

[0029] In an eleventh aspect, methods are provided for treating a disease or condition mediated by one or more Raf kinases (including A-Raf, B-Raf, and c-Raf-1) including mutations thereof, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by one or more Raf kinases, including mutations thereof, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease.

[0030] In a twelfth aspect, methods are provided for treating a disease or condition mediated by A-Raf kinase, including any mutations thereof, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition

mediated by A-Raf kinase, including any mutations thereof, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease.

[0031] In a thirteenth aspect, methods are provided for treating a disease or condition mediated by B-Raf kinase, including any mutations thereof, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by B-Raf kinase, including any mutations thereof, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease.

[0032] In a fourteenth aspect, methods are provided for treating a cancer disease or condition mediated by B-Raf V600E mutant kinase, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) of the invention as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by B-Raf V600E mutant kinase, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease. In one embodiment, the invention provides methods for treating a cancer mediated by B-Raf V600E mutant by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a cancer mediated by B-Raf V600E mutant by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more suitable anticancer therapies, such as one or more chemotherapeutic drugs.

[0033] In a fifteenth aspect, methods are provided for treating a disease or condition mediated by c-Raf-1 kinase, including any mutations thereof, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by c-Raf-1 kinase, including any mutations thereof, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease.

[0034] In a sixteenth aspect, methods are provided for treating a disease or condition mediated by a Ras mutant-activated Raf kinase, in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In

one embodiment, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by a Ras mutant-activated Raf kinase, by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease.

[0035] In a seventeenth aspect, methods are provided for treating a cancer in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein. In one embodiment, the invention provides a method of treating a cancer in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with one or more other therapies or medical procedures effective in treating the cancer. Other therapies or medical procedures include suitable anticancer therapy (e.g. drug therapy, vaccine therapy, gene therapy, photodynamic therapy) or medical procedure (e.g. surgery, radiation treatment, hyperthermia heating, bone marrow or stem cell transplant). In one embodiment, the one or more suitable anticancer therapies or medical procedures is selected from treatment with a chemotherapeutic agent (e.g. chemotherapeutic drug), radiation treatment (e.g. x-ray, γ-ray, or electron, proton, neutron, or α particle beam), hyperthermia heating (e.g. microwave, ultrasound, radiofrequency ablation), Vaccine therapy (e.g. AFP gene hepatocellular carcinoma vaccine, AFP adenoviral vector vaccine, AG-858, allogeneic GM-CSF-secretion breast cancer vaccine, dendritic cell peptide vaccines), gene therapy (e.g. Ad5CMV-p53 vector, adenovector encoding MDA7, adenovirus 5-tumor necrosis factor alpha), photodynamic therapy (e.g. aminolevulinic acid, motexafin lutetium), surgery, or bone marrow and stem cell transplantation.

[0036] In an eighteenth aspect, methods are provided for treating a cancer in a subject in need thereof by administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein, in combination with one or more suitable chemotherapeutic agents. In one embodiment, the one or more suitable chemotherapeutic agents is selected from an alkylating agent, including, but not limited to, adozelesin, altretamine, bendamustine, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquone, carmofur, carmustine, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, estramustine, etoglucid, fotemustine, hepsulfam, ifosfamide, improsulfan, irofulven, lomustine, mannosulfan, mechlorethamine, melphalan, mitobronitol, nedaplatin, nimustine, oxaliplatin, piposulfan, prednimustine, procarbazine, ranimustine, satraplatin, semustine, streptozocin, temozolomide, thiotepa, treosulfan, triaziquone, triethylenemelamine, triplatin tetranitrate, trofosphamide, and uramustine; an antibiotic, including, but not limited to, aclarubicin, amrubicin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubicin, plicamycin, valrubicin, and zorubicin; an antimetabolite, including, but not limited to, aminopterin, azacitidine, azathioprine, capecitabine,

cladribine, clofarabine, cytarabine, decitabine, floxuridine, fludarabine, 5-fluorouracil, gemcitabine, hydroxyurea, mercaptopurine, methotrexate, nelarabine, pemetrexed, azathioprine, raltitrexed, tegafur-uracil, thioguanine, trimethoprim, trimetrexate, and vidarabine; an immunotherapy, including, but not limited to, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, and tremelimumab; a hormone or hormone antagonist, including, but not limited to, anastrozole, androgens, buserelin, diethylstilbestrol, exemestane, flutamide, fulvestrant, goserelin, idoxifene, letrozole, leuprolide, magestrol, raloxifene, tamoxifen, and toremifene; a taxane, including, but not limited to, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, and tesetaxel; a retinoid, including, but not limited to, alitretinoin, bexarotene, fenretinide, isotretinoin, and tretinoin; an alkaloid, including, but not limited to, demecolcine, homoharringtonine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, and vinorelbine; an antiangiogenic agent, including, but not limited to, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-methoxyestradiol, lenalidomide, and thalidomide; a topoisomerase inhibitor, including, but not limited to, amsacrine, belotecan, edotecarin, etoposide, etoposide phosphate, exatecan, irinotecan (also active metabolite SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin)), lucanthone, mitoxantrone, pixantrone, rubitecan, teniposide, topotecan, and 9-aminocamptothecin; a kinase inhibitor, including, but not limited to, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylate, lapatinib, motesanib diphosphate (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malate, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporine), and vatalanib; a targeted signal transduction inhibitor including, but not limited to bortezomib, geldanamycin, and rapamycin; a biological response modifier, including, but not limited to, imiquimod, interferon-α, and interleukin-2; and other chemotherapeutics, including, but not limited to 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone), altrasentan, aminoglutethimide, anagrelide, asparaginase, bryostatin-1, cilengitide, elesclomol, eribulin mesylate (E7389), ixabepilone, lonidamine, masoprocol, mitoguanazone, oblimersen, sulindac, testolactone, tiazofurin, mTOR inhibitors (e.g. temsirolimus, everolimus, deforolimus), PI3K inhibitors (e.g. BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 inhibitors (e.g. PD-332991), Akt inhibitors, Hsp90 inhibitors (e.g. tanespimycin) and farnesyltransferase inhibitors (e.g. tipifarnib). Preferably, the method of treating a cancer involves administering to the subject an effective amount of a composition including any one or more compound(s) as described herein in combination with a chemotherapeutic agent selected from capecitabine, 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomide, vinblastine, bevacizumab, cetuximab, interferon-α, interleukin-2, or erlotinib.

[0037] In a nineteenth aspect, methods are provided for treating a disease or condition in a subject in need thereof, by administering to the subject a therapeutically effective amount of any one or more

compound(s) as described herein, a prodrug of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or prodrug, or a pharmaceutically acceptable formulation of such compound or prodrug. The compound can be alone or can be part of a composition. In one embodiment, methods are provided for treating a disease or condition in a subject, by administering to the subject a therapeutically effective amount of any one or more compound(s) as described herein, a prodrug of such compound, a pharmaceutically acceptable salt of such compound or prodrug, or a pharmaceutically acceptable formulation of such compound or prodrug in combination with one or more other suitable therapies for the disease or condition.

[0038] In a twentieth aspect, the invention provides kits that include any one or more compound(s) or composition(s) thereof as described herein. In some embodiments, the compound or composition is packaged, e.g., in a vial, bottle, flask, which may be further packaged, e.g., within a box, envelope, or bag; the compound or composition is approved by the U.S. Food and Drug Administration or similar regulatory agency for administration to a mammal, e.g., a human; the compound or composition is approved for administration to a mammal, e.g., a human, for a protein kinase mediated disease or condition; the invention kit may include written instructions for use and/or other indication that the compound or composition is suitable or approved for administration to a mammal, e.g., a human, for a Raf protein kinase-mediated disease or condition; and the compound or composition may be packaged in unit dose or single dose form, e.g., single dose pills, capsules, or the like.

[0039] In aspects and embodiments involving treatment of a disease or condition with any one or more compound(s) as described herein, the invention provides methods for treating an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated and/or c-Raf-1-mediated disease or condition in a subject in need thereof, e.g., a disease or condition characterized by abnormal A-Raf, B-Raf, and/or c-Raf-1 activity (e.g. kinase activity). In some embodiments, invention methods may involve administering to the subject suffering from or at risk of an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated and/or c-Raf-1-mediated disease or condition an effective amount of any one or more Raf inhibitor(s) as described herein. In one embodiment, the A-Raf-mediated, B-Raf-mediated, and/or c-Raf-1-mediated disease is selected from the group consisting of neurologic diseases, including, but not limited to, multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, seizures and epilepsy; neoplastic diseases including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, carcinoma (e.g. gastrointestinal, liver, biliary tract (e.g. bile duct, cholangiocarcinoma), colorectal, lung, gallbladder, breast, pancreatic, thyroid, renal, ovarian, adrenocortical, prostate), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma) neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma; pain of neuropathic or inflammatory origin, including, but not

limited to, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, and migraine; cardiovascular diseases including, but not limited to, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis (e.g. thrombotic microangiopathy syndromes), atherosclerosis, and reperfusion injury; inflammation and/or proliferation including, but not limited to, psoriasis, eczema, arthritis and autoimmune diseases and conditions, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease (IBD); immunodeficiency diseases, including, but not limited to, organ transplant rejection, graft versus host disease, and Kaposi's sarcoma associated with HIV; renal, cystic, or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, polycystic liver disease, tuberous sclerosis, Von Hippel Lindau disease, medullary cystic kidney disease, nephronophthisis, and cystic fibrosis; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to *Helicobacter pylori, Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, HIV and sepsis; pulmonary diseases including, but not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute respiratory distress syndrome (ARDS); genetic developmental diseases, including, but not limited to, Noonan's syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneoskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases; and diseases associated with muscle regeneration or degeneration, including, but not limited to, sarcopenia, muscular dystrophies (including, but not limited to, Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal and Congenital Muscular Dystrophies), motor neuron diseases (including, but not limited to, amyotrophic lateral sclerosis, infantile progressive spinal muscular atrophy, intermediate spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy, spinal bulbar muscular atrophy, and adult spinal muscular atrophy), inflammatory myopathies (including, but not limited to, dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis), diseases of the neuromuscular junction (including, but not limited to, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, and congenital myasthenic syndrome), myopathies due to endocrine abnormalities (including, but not limited to, hyperthyroid myopathy and hypothyroid myopathy) diseases of peripheral nerve (including, but not limited to, Charcot-Marie-Tooth disease, Dejerine-Sottas disease, and Friedreich's ataxia), other myopathies (including, but not limited to, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, and periodic paralysis), and metabolic diseases of muscle (including, but not limited to, phosphorylase deficiency, acid maltase deficiency, phosphofructokinase deficiency, debrancher enzyme deficiency, mitochondrial myopathy, carnitine deficiency, carnitine palmatyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency). In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic

astrocytoma, sarcoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, gallbladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, renal cancer, ovarian cancer, adrenocortical cancer, prostate cancer, histiocytic lymphoma, neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

[0040] In aspects and embodiments involving treatment of a disease or condition with any one or more compound(s) as described herein, the invention provides methods for treating a Ras mutant-activated Raf-mediated disease or condition in a subject in need thereof, e.g., a disease or condition characterized by Raf kinase activated by a Ras mutation. In some embodiments, invention methods may involve administering to the subject suffering from or at risk of Ras mutant-activated Raf-mediated disease or condition an effective amount of any one or more pan Raf inhibitor(s) as described herein. In one embodiment, the Ras mutant-activated Raf-mediated disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

[0041] In aspects and embodiments involving treatment of a disease or condition with any one or more compound(s) as described herein, methods are provided for treating a disease or condition in a subject in need thereof, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of polycystic kidney disease, acute pain, and chronic pain.

[0042] In aspects and embodiments involving treatment of a disease or condition with any one or more compound(s) as described herein, methods are provided for treating a disease or condition in a subject in need thereof, wherein the disease or condition is a cancer. In one embodiment, the cancer is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the cancer is selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid

cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

[0043] In aspects and embodiments involving treatment of a disease or condition with any one or more compound(s) as described herein, methods are provided for treating a cancer in a subject in need thereof. In some embodiments, methods may involve administering to the subject suffering from or at risk of a cancer an effective amount of any one or more pan Raf inhibitor(s) as described herein, wherein the cancer is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma, pilocytic astrocytoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, gallbladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, adrenocortical cancer, prostate cancer, cervical cancer, endometrial cancer, gastrointestinal stromal tumors, medullary thyroid cancer, tumor angiogenesis, acute myeloid leukemia, chronic myelomonocytic leukemia, childhood acute lymphoblastic leukemia, plasma cell leukemia, and multiple myeloma. In one embodiment, the cancer is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the cancer is selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

[0044] In a twenty-first aspect, compounds as described herein can be used in the preparation of a medicament for the treatment of an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated or c-Raf-1-mediated disease or condition selected from the group consisting of neurologic diseases, including, but not limited to, multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, seizures and epilepsy; neoplastic diseases including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, carcinoma (e.g. gastrointestinal, liver, biliary tract (e.g. bile duct, cholangiocarcinoma), colorectal, lung, gallbladder, breast, pancreatic, thyroid, renal, ovarian, adrenocortical, prostate), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma) neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma; pain of neuropathic or inflammatory origin, including, but not limited to, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, and migraine; cardiovascular diseases including, but not limited to, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis (e.g. thrombotic microangiopathy syndromes), atherosclerosis, and reperfusion injury; inflammation and/or proliferation including, but not limited to, psoriasis, eczema, arthritis and autoimmune diseases and conditions, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular

restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease (IBD); immunodeficiency diseases, including, but not limited to, organ transplant rejection, graft versus host disease, and Kaposi's sarcoma associated with HIV; renal, cystic, or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, polycystic liver disease, tuberous sclerosis, Von Hippel Lindau disease, medullary cystic kidney disease, nephronophthisis, and cystic fibrosis; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to *Helicobacter pylori, Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, HIV and sepsis; pulmonary diseases including, but not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute respiratory distress syndrome (ARDS); genetic developmental diseases, including, but not limited to, Noonan's syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneoskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases; and diseases associated with muscle regeneration or degeneration, including, but not limited to, sarcopenia, muscular dystrophies (including, but not limited to, Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal and Congenital Muscular Dystrophies), motor neuron diseases (including, but not limited to, amyotrophic lateral sclerosis, infantile progressive spinal muscular atrophy, intermediate spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy, spinal bulbar muscular atrophy, and adult spinal muscular atrophy), inflammatory myopathies (including, but not limited to, dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis), diseases of the neuromuscular junction (including, but not limited to, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, and congenital myasthenic syndrome), myopathies due to endocrine abnormalities (including, but not limited to, hyperthyroid myopathy and hypothyroid myopathy) diseases of peripheral nerve (including, but not limited to, Charcot-Marie-Tooth disease, Dejerine-Sottas disease, and Friedreich's ataxia), other myopathies (including, but not limited to, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, and periodic paralysis), and metabolic diseases of muscle (including, but not limited to, phosphorylase deficiency, acid maltase deficiency, phosphofructokinase deficiency, debrancher enzyme deficiency, mitochondrial myopathy, carnitine deficiency, carnitine palmatyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency). In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, gallbladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, renal cancer, ovarian cancer, adrenocortical cancer, prostate cancer, histiocytic lymphoma, neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma. In one

embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

[0045] In a twenty-second aspect, compounds as described herein can be used in the preparation of a medicament for the treatment of a Ras mutant-activated Raf-mediated disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

[0046] In a twenty-third aspect, compounds as described herein can be used in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of polycystic kidney disease, acute pain, and chronic pain.

[0047] In a twenty-fourth aspect, compounds as described herein can be used in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer.

[0048] In a twenty-fifth aspect, compounds as described herein can be used in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

[0049] In a twenty-sixth aspect, there are provided compounds as described herein for the treatment of an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated or c-Raf-1-mediated disease or condition selected from the group consisting of neurologic diseases, including, but not limited to, multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, seizures and epilepsy;

neoplastic diseases including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, carcinoma (e.g. gastrointestinal, liver, biliary tract (e.g. bile duct, cholangiocarcinoma), colorectal, lung, gallbladder, breast, pancreatic, thyroid, renal, ovarian, adrenocortical, prostate), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma) neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma; pain of neuropathic or inflammatory origin, including, but not limited to, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, and migraine; cardiovascular diseases including, but not limited to, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis (e.g. thrombotic microangiopathy syndromes), atherosclerosis, and reperfusion injury; inflammation and/or proliferation including, but not limited to, psoriasis, eczema, arthritis and autoimmune diseases and conditions, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease (IBD); immunodeficiency diseases, including, but not limited to, organ transplant rejection, graft versus host disease, and Kaposi's sarcoma associated with HIV; renal, cystic, or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, polycystic liver disease, tuberous sclerosis, Von Hippel Lindau disease, medullary cystic kidney disease, nephronophthisis, and cystic fibrosis; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to *Helicobacter pylori, Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, HIV and sepsis; pulmonary diseases including, but not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute respiratory distress syndrome (ARDS); genetic developmental diseases, including, but not limited to, Noonan's syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneoskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases; and diseases associated with muscle regeneration or degeneration, including, but not limited to, sarcopenia, muscular dystrophies (including, but not limited to, Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal and Congenital Muscular Dystrophies), motor neuron diseases (including, but not limited to, amyotrophic lateral sclerosis, infantile progressive spinal muscular atrophy, intermediate spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy, spinal bulbar muscular atrophy, and adult spinal muscular atrophy), inflammatory myopathies (including, but not limited to, dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis), diseases of the neuromuscular junction (including, but not limited to, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, and congenital myasthenic syndrome), myopathies due to endocrine abnormalities (including, but not limited to, hyperthyroid myopathy and hypothyroid myopathy) diseases of peripheral nerve (including, but not limited to, Charcot-Marie-Tooth disease, Dejerine-Sottas disease, and Friedreich's ataxia), other myopathies (including, but not limited to, myotonia

congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, and periodic paralysis), and metabolic diseases of muscle (including, but not limited to, phosphorylase deficiency, acid maltase deficiency, phosphofructokinase deficiency, debrancher enzyme deficiency, mitochondrial myopathy, carnitine deficiency, carnitine palmatyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency). In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, gallbladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, renal cancer, ovarian cancer, adrenocortical cancer, prostate cancer, histiocytic lymphoma, neurofibromatosis, gastrointestinal stromal tumors, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

[0050] In a twenty-seventh aspect, there are provided compounds as described herein for the treatment of a Ras mutant-activated Raf-mediated disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

[0051] In a twenty-eighth aspect, there are provided compounds as described herein for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of polycystic kidney disease, acute pain, and chronic pain.

[0052] In a twenty-ninth aspect, there are provided compounds as described herein for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, and biliary tract cancer.

[0053] In a thirtieth aspect, there are provided compounds as described herein for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia. In one embodiment, the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

[0054] Any one or more of compounds as provided herein demonstrate desirable inhibitory activity on Raf kinases, including desirable activity profiles within the Raf kinases with selectivity relative to other kinases. In some embodiments, compounds as provided herein demonstrate inhibition of proliferation of tumorigenic cell lines that are driven by a Ras mutation. Compounds further demonstrate one or more desirable properties, including enhanced pharmacokinetic properties, greater solubility, lesser Cyp inhibition, and the like.

[0055] Additional aspects and embodiments will be apparent from the following Detailed Description and from the claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

[0056] As used herein the following definitions apply unless clearly indicated otherwise:

[0057] All atoms designated within a Formula or compound described herein, either within a structure provided, or within the definitions of variables related to the structure, is intended to include any isotope thereof, unless clearly indicated to the contrary. It is understood that for any given atom, the isotopes may be present essentially in ratios according to their natural occurrence, or one or more particular atoms may be enhanced with respect to one or more isotopes using synthetic methods known to one skilled in the art. Thus, hydrogen includes for example ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H; carbon includes for example ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C; oxygen includes for example ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O; nitrogen includes for example ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N; sulfur includes for example ^{32}S, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{37}S, ^{38}S; fluoro includes for example ^{17}F, ^{18}F, ^{19}F; chloro includes for example ^{35}Cl, ^{36}Cl, ^{37}Cl, ^{38}Cl, ^{39}Cl; and the like.

[0058] "Halogen" refer to all halogens, that is, chloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br), or iodo (I).

[0059] "Hydroxyl" or "hydroxy" refer to the group -OH.

[0060] "Thiol" refers to the group -SH.

[0061] "Lower alkyl" alone or in combination means an alkane-derived radical containing from 1 to 6 carbon atoms (unless specifically defined) that includes a straight chain alkyl or branched alkyl.

The straight chain or branched lower alkyl group is chemically feasible and attached at any available point to provide a stable compound. In many embodiments, a lower alkyl is a straight or branched alkyl group containing from 1-6, 1-4, or 1-2, carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, and the like. A " lower alkyl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. For example "fluoro substituted lower alkyl" denotes a lower alkyl group substituted with one or more fluoro atoms, such as perfluoroalkyl, where preferably the lower alkyl is substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 fluoro atoms, also 1, 2, or 3 fluoro atoms. It is understood that any such substitutions, or substitution of lower alkyl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0062] "Lower alkenyl" alone or in combination means a straight or branched hydrocarbon containing 2-6 carbon atoms (unless specifically defined) and at least one, preferably 1-3, more preferably 1-2, most preferably one, carbon to carbon double bond. Carbon to carbon double bonds may be either contained within a straight chain or branched portion. The straight chain or branched lower alkenyl group is chemically feasible and attached at any available point to provide a stable compound. Examples of lower alkenyl groups include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, and the like. A " lower alkenyl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. For example "fluoro substituted lower alkenyl" denotes a lower alkenyl group substituted with one or more fluoro atoms, where preferably the lower alkenyl is substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 fluoro atoms, also 1, 2, or 3 fluoro atoms. It is understood that any such substitutions, or substitution of lower alkenyl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0063] "Lower alkynyl" alone or in combination means a straight or branched hydrocarbon containing 2-6 carbon atoms (unless specifically defined) containing at least one, preferably one, carbon to carbon triple bond. The straight chain or branched lower alkynyl group is chemically feasible and attached at any available point to provide a stable compound. Examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, and the like. A " lower alkynyl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. For example "fluoro substituted lower alkynyl" denotes a lower alkynyl group substituted with one or more fluoro atoms, where preferably the lower alkynyl is substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 fluoro atoms, also 1, 2, or 3 fluoro atoms. It is understood that any such substitutions, or substitution of lower alkynyl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound

[0064] "Cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated, non-aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic carbon ring systems of 3-10, also 3-8, more preferably 3-6, ring members per ring, such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like. A " cycloalkyl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. It is understood that any such substitutions, or substitutions of cycloalkyl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0065] "Heterocycloalkyl" refers to a saturated or unsaturated non-aromatic cycloalkyl group having from 5 to 10 atoms in which from 1 to 3 carbon atoms in the ring are replaced by heteroatoms of O, S or N, and are optionally fused with benzo or heteroaryl of 5-6 ring members. Heterocycloalkyl is also intended to include oxidized S or N, such as sulfinyl, sulfonyl and N-oxide of a tertiary ring nitrogen. Heterocycloalkyl is also intended to include compounds in which a ring carbon may be oxo substituted, i.e. the ring carbon is a carbonyl group, such as lactones and lactams. The point of attachment of the heterocycloalkyl ring is at a carbon or nitrogen atom such that a stable ring is retained. Examples of heterocycloalkyl groups include, but are not limited to, morpholino, tetrahydrofuranyl, dihydropyridinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperazinyl, dihydrobenzofuryl, and dihydroindolyl. A " heterocycloalkyl" ay be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. It is understood that any such substitutions, or substitutions of heterocycloalkyl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0066] "Aryl" alone or in combination refers to a monocyclic or bicyclic ring system containing aromatic hydrocarbons such as phenyl or naphthyl, which may be optionally fused with a cycloalkyl of preferably 5-7, more preferably 5-6, ring members. An " aryl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents area as indicated. It is understood that any such substitutions, or substitutions of aryl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0067] "Heteroaryl" alone or in combination refers to a monocyclic aromatic ring structure containing 5 or 6 ring atoms, or a bicyclic aromatic group having 8 to 10 atoms, containing one or more, preferably 1-4, more preferably 1-3, even more preferably 1-2, heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S, and N. Heteroaryl is also intended to include oxidized S or N, such as sulfinyl, sulfonyl and N-oxide of a tertiary ring nitrogen. A carbon or nitrogen atom is the point of attachment of the heteroaryl ring structure such that a stable compound is provided.

Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinaoxalyl, indolizinyl, benzo[b]thienyl, quinazolinyl, purinyl, indolyl, quinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, isoxazolyl, oxathiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl, benzofuryl, and indolyl. A " heteroaryl" may be independently substituted as described herein, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, wherein the substituents are as indicated. It is understood that any such substitutions, or substitutions of heteroaryl on another moiety, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0068] "Lower alkoxy" denotes the group -OR^a, where R^a is lower alkyl. A " lower alkoxy" may be independently substituted, i.e. R^a is lower alkyl substituted with one or more substituents as indicated herein. Preferably, substitution of lower alkoxy is with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents, also 1, 2, or 3 substituents. For example "fluoro substituted lower alkoxy" denotes lower alkoxy in which the lower alkyl is substituted with one or more fluoro atoms, where preferably the lower alkoxy is substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 fluoro atoms, also 1, 2, or 3 fluoro atoms. It is understood that substitutions on alkoxy, or alkoxy substitution of other moieties, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0069] "Lower alkylthio" denotes the group -SR^b, where R^b is lower alkyl. A " lower alkylthio" may be independently substituted, i.e. R^b is lower alkyl substituted with one or more substituents as indicated herein. Preferably, substitution of lower alkylthio is with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents, also 1, 2, or 3 substituents. For example "fluoro substituted lower alkylthio" denotes lower alkylthio in which the lower alkyl is substituted with one or more fluoro atoms, where preferably the lower alkylthio is substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 fluoro atoms, also 1, 2, or 3 fluoro atoms. It is understood that substitutions on alkylthio, or alkylthio substitution of other moieties, are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0070] "Mono-alkylamino" denotes the group –NHR^c where R^c is lower alkyl. "Di-alkylamino" denotes the group -NR^cR^d, where R^c and R^d are independently lower alkyl. "Cycloalkylamino" denotes the group –NR^eR^f, where R^e and R^f combine with the nitrogen to form a 5-7 membered heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl may contain an additional heteroatom within the ring, such as O, N, or S, and may also be further substituted with one or more lower alkyl. Examples of 5-7 membered heterocycloalkyl include, but are not limited to, piperidine, piperazine, 4-methylpiperazine, morpholine, and thiomorpholine. It is understood that when mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino are substituents on other moieties, these are chemically feasible and attached at any available atom to provide a stable compound.

[0071] As used herein, the terms "treat", "treating", "therapy", "therapies", and like terms refer to the administration of material, e.g., any one or more compound(s) as described herein in an amount effective to prevent, alleviate, or ameliorate one or more symptoms of a disease or condition, i.e., indication, and/or to prolong the survival of the subject being treated.

[0072] As used herein, the term "Raf protein kinase mediated disease or condition" refers to a disease or condition in which the biological function of a Raf protein kinase (also referred to as Raf kinase, or Raf), including any of A-Raf protein kinase, B-Raf protein kinase or c-Raf-1 protein kinase, or any mutation thereof, affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of Raf alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The Raf mediated disease or condition includes a disease or condition for which Raf modulation provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with Raf inhibitor(s), including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0073] As used herein, the term "A-Raf protein kinase mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of an A-Raf protein kinase (also referred to as A-Raf kinase, or A-Raf), including any mutations thereof, affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of A-Raf alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The A-Raf mediated disease or condition includes a disease or condition for which A-Raf inhibition provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with a compound that inhibits A-Raf, including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0074] As used herein, the term "B-Raf protein kinase mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of a B-Raf protein kinase (also referred to as B-Raf kinase, or B-Raf), including any mutations thereof, affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of B-Raf alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The B-Raf mediated disease or condition includes a disease or condition for which B-Raf inhibition provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with a compound that inhibits B-Raf, including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0075] As used herein, the term "B-Raf V600E mutant protein kinase mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of B-Raf

V600E mutant protein kinase (also referred to as B-Raf V600E kinase, or B-Raf V600E) affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of B-Raf V600E alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The B-Raf V600E mediated disease or condition includes a disease or condition for which B-Raf V600E inhibition provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with a compound that inhibits B-Raf V600E, including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0076] As used herein, the term "c-Raf-1 protein kinase mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of a c-Raf-1 protein kinase (also referred to as c-Raf-1 kinase, or c-Raf-1), including any mutations thereof, affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of c-Raf-1 alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The c-Raf-1 mediated disease or condition includes a disease or condition for which c-Raf-1 inhibition provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with a compound that inhibits c-Raf-1, including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0077] As used herein, the term "Ras mutant-activated Raf protein kinase mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of a Raf protein kinase is activated by a mutation in Ras protein kinase, such that the Ras mutation-activated Raf kinase affects the development, course, and/or symptoms of the disease or condition. The Ras mutant-activated Raf kinase-mediated disease or condition includes a disease or condition for which a pan Raf inhibitor as described herein provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with a compound that inhibits A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E, and c-Raf-1 including one or more compound(s) described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition.

[0078] As used herein, the term "Raf inhibitor" refers to a compound that inhibits at least one of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, or any mutations thereof, i.e. a compound having an IC_{50} of less than 500 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in a generally accepted Raf kinase activity assay. Such compounds are preferably, but not necessarily, selective with respect to other protein kinases, i.e. when compared to another protein kinase, the IC_{50} for the other kinase divided by the IC_{50} for the Raf kinase is >10, also >20, also >30, also >40, also >50, also >60, also >70, also >80, also >90, also >100. Preferably, the compounds are selective relative to other protein kinases including, but not limited to, CSK, Insulin receptor kinase, AMPK, PDGFR or VEGFR.

[0079] As used herein, the term "pan Raf inhibitor" refers to a compound that inhibits at least each of B-Raf and c-Raf-1, i.e. a compound having an IC_{50} of less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in a generally accepted B-Raf kinase activity assay, and having an IC_{50} of less than 500 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in a comparable generally accepted c-Raf-1 kinase activity assay. The pan Raf inhibitor may be, but is not necessarily, approximately equipotent on each of B-Raf and c-Raf-1. Compounds are considered approximately equipotent on each of B-Raf and c-Raf-1 if the ratio of IC_{50} for either of B-Raf and c-Raf-1 divided by the IC_{50} for the other of B-Raf and c-Raf-1 (e.g. B-Raf IC_{50} divided by c-Raf-1 IC_{50}) is in the range of 10 to 0.1, also 5 to 0.2. Such compounds are preferably, but not necessarily, selective with respect to other protein kinases, i.e. when compared to another protein kinase, the IC_{50} for the other kinase divided by the IC_{50} for either of B-Raf and c-Raf-1 is >10, also >20, also >30, also >40, also >50, also >60, also >70, also >80, also >90, also >100. Preferably, the compounds are selective relative to other protein kinases including, but not limited to, CSK, Insulin receptor kinase, AMPK, PDGFR or VEGFR. The pan Raf inhibitor may also inhibit either or both of A-Raf and B-Raf V600E, where preferably the inhibition of A-Raf and/or B-Raf V600E is approximately equipotent with the inhibition of B-Raf and c-Raf-1. Preferred pan Raf inhibitors inhibit each of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 and B-Raf V600E with approximately equal potency, with an IC_{50} for each of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 and B-Raf V600E of less than 500 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, less than 20 nM, less than 10 nM, less than 5 nM, or less than 1 nM as determined in a generally accepted Raf kinase activity assay. While it is understood that a pan Raf inhibitor may be used to treat any A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 or B-Raf V600E kinase mediated disease or condition, the inihibition of each of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 and B-Raf V600E provides beneficial effects in treating cancers, in particular cancers having a Ras pathway mutation, such as a Ras mutation that activates Raf kinase, e.g. cancers including, but not limited to, melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia. Such compounds are also beneficial in treating B-Raf V600E mediated cancers that become resistant to B-Raf V600E selective inhibitors.

[0080] As used herein, the term "solid form" refers to a solid preparation (i.e. a preparation that is neither gas nor liquid) of a pharmaceutically active compound that is suitable for administration to an intended animal subject for therapeutic purposes. The solid form includes any complex, such as a salt, co-crystal or an amorphous complex, as well as any polymorph of the compound. The solid form may be substantially crystalline, semi-crystalline or substantially amorphous. The solid form may be administered directly or used in the preparation of a suitable composition having improved

pharmaceutical properties. For example, the solid form may be used in a formulation comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

[0081] As used herein, the term "substantially crystalline" material embraces material which has greater than about 90% crystallinity; and "crystalline" material embraces material which has greater than about 98% crystallinity.

[0082] As used herein, the term "substantially amorphous" material embraces material which has no more than about 10% crystallinity; and "amorphous" material embraces material which has no more than about 2% crystallinity.

[0083] As used herein, the term "semi-crystalline" material embraces material which is greater than 10% crystallinity, but no greater than 90% crystallinity; preferably "semi-crystalline" material embraces material which is greater than 20% crystallinity, but no greater than 80% crystallinity. In one aspect of the present invention, a mixture of solid forms of a compound may be prepared, for example, a mixture of amorphous and crystalline solid forms, e.g. to provide a "semi-crystalline" solid form. Such a "semi-crystalline" solid form may be prepared by methods known in the art, for example by mixing an amorphous solid form with a crystalline solid form in the desired ratio. In some instances, a compound mixed with an acid or base forms an amorphous complex; a semi-crystalline solid can be prepared employing an amount of compound component in excess of the stoichiometry of the compound and acid or base in the amorphous complex, thereby resulting in an amount of the amorphous complex that is based on the stoichiometry thereof, with excess compound in a crystalline form. The amount of excess compound used in the preparation of the complex can be adjusted to provide the desired ratio of amorphous complex to crystalline compound in the resulting mixture of solid forms. For example, where the amorphous complex of acid or base and compound has a 1:1 stoichiometry, preparing said complex with a 2:1 mole ratio of compound to acid or base will result in a solid form of 50% amorphous complex and 50% crystalline compound. Such a mixture of solid forms may be beneficial as a drug product, for example, by providing an amorphous component having improved biopharmaceutical properties along with the crystalline component. The amorphous component would be more readily bioavailable while the crystalline component would have a delayed bioavailablity. Such a mixture may provide both rapid and extended exposure to the active compound.

[0084] As used herein, the term "complex" refers to a combination of a pharmaceutically active compound and an additional molecular species that forms or produces a new chemical species in a solid form. In some instances, the complex may be a salt, i.e. where the additional molecular species provides an acid/base counter ion to an acid/base group of the compound resulting in an acid:base

interaction that forms a typical salt. While such salt forms are typically substantially crystalline, they can also be partially crystalline, substantially amorphous, or amorphous forms. In some instances, the additional molecular species, in combination with the pharmaceutically active compound, forms a non-salt co-crystal, i.e. the compound and molecular species do not interact by way of a typical acid:base interaction, but still form a substantially crystalline structure. Co-crystals may be formed from a salt of the compound and an additional molecular species. In some instances, the complex is a substantially amorphous complex, which may contain salt-like acid:base interactions that do not form typical salt crystals, but instead form a substantially amorphous solid, i.e. a solid whose X-ray powder diffraction pattern exhibits no sharp peaks (e.g. exhibits an amorphous halo).

[0085] As used herein, the term "stoichiometry" refers to the molar ratio of a combination of two or more components, for example, the molar ratio of acid or base to compound that form an amorphous complex. For example, a 1:1 mixture of acid or base with compound (i.e. 1 mole acid or base per mole of compound) resulting in an amorphous solid form has a 1:1 stoichiometry.

[0086] As used herein, the term "composition" refers to a pharmaceutical preparation suitable for administration to an intended subject for therapeutic purposes that contains at least one pharmaceutically active compound, including any solid form thereof. The composition may include at least one pharmaceutically acceptable component to provide an improved formulation of the compound, such as a suitable carrier or excipient.

[0087] As used herein, the term "subject" refers to a living organism that is treated with compounds as described herein, including, but not limted to, any mammal, such as a human, other primates, sports animals, animals of commercial interest such as cattle, farm animals such as horses, or pets such as dogs and cats.

[0088] As used herein, the term "biopharmaceutical properties" refers to the pharmacokinetic action of a compound or complex of the present invention, including the dissolution, absorption and distribution of the compound on administration to animal subject. As such, certain solid forms of compounds as described herein, such as amorphous complexes of compounds as described herein are intended to provide improved dissolution and absorption of the active compound, which is typically reflected in improved C_{max} (i.e. the maximum achieved concentration in the plasma after administration of the drug) and improved AUC (i.e. area under the curve of drug plasma concentration vs. time after administration of the drug).

[0089] The term "pharmaceutically acceptable" indicates that the indicated material does not have properties that would cause a reasonably prudent medical practitioner to avoid administration of the material to a patient, taking into consideration the disease or conditions to be treated and the

respective route of administration. For example, it is commonly required that such a material be essentially sterile, e.g., for injectibles.

[0090] In the present context, the term "therapeutically effective" or "effective amount" indicates that the materials or amount of material is effective to prevent, alleviate, or ameliorate one or more symptoms of a disease or medical condition, and/or to prolong the survival of the subject being treated.

[0091] In the present context, the terms "synergistically effective" or "synergistic effect" indicate that two or more compounds that are therapeutically effective, when used in combination, provide improved therapeutic effects greater than the additive effect that would be expected based on the effect of each compound used by itself.

[0092] By "assaying" is meant the creation of experimental conditions and the gathering of data regarding a particular result of the exposure to specific experimental conditions. For example, enzymes can be assayed based on their ability to act upon a detectable substrate. A compound can be assayed based on its ability to bind to a particular target molecule or molecules.

[0093] As used herein, the term "modulating" or "modulate" refers to an effect of altering a biological activity (i.e. increasing or decreasing the activity), especially a biological activity associated with a particular biomolecule such as a protein kinase. For example, an inhibitor of a particular biomolecule modulates the activity of that biomolecule, *e.g.*, an enzyme, by decreasing the activity of the biomolecule, such as an enzyme. Such activity is typically indicated in terms of an inhibitory concentration (IC_{50}) of the compound for an inhibitor with respect to, for example, an enzyme.

[0094] In the context of the use, testing, or screening of compounds that are or may be modulators, the term "contacting" means that the compound(s) are caused to be in sufficient proximity to a particular molecule, complex, cell, tissue, organism, or other specified material that potential binding interactions and/or chemical reaction between the compound and other specified material can occur.

[0095] "Pain" or a "pain condition" can be acute and/or chronic pain, including, without limitation, arachnoiditis; arthritis (e.g. osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, gout); back pain (e.g. sciatica, ruptured disc, spondylolisthesis, radiculopathy); burn pain; cancer pain; dysmenorrhea; headaches (e.g. migraine, cluster headaches, tension headaches); head and facial pain (e.g. cranial neuralgia, trigeminal neuralgia); hyperalgesia; hyperpathia; inflammatory pain (e.g. pain associated with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, cystitis, pain from bacterial, fungal or viral infection); keloid or scar tissue formation; labor

or delivery pain; muscle pain (e.g. as a result of polymyositis, dermatomyositis, inclusion body myositis, repetitive stress injury (e.g. writer's cramp, carpal tunnel syndrome, tendonitis, tenosynovitis)); myofascial pain syndromes (e.g. fibromyalgia); neuropathic pain (e.g. diabetic neuropathy, causalgia, entrapment neuropathy, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, gout, reflex sympathetic dystrophy syndrome, phantom limb or post-amputation pain, postherpetic neuralgia, central pain syndrome, or nerve pain resulting from trauma (e.g. nerve injury), disease (e.g. diabetes, multiple sclerosis, Guillan-Barre Syndrome, myasthenia gravis, neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, or cancer treatment); pain associated with skin disorders (e.g. shingles, herpes simplex, skin tumors, cysts, neurofibromatosis); sports injuries (e.g. cuts, sprains, strains, bruises, dislocations, fractures, spinal chord, head); spinal stenosis; surgical pain; tactile allodynia; temporomandibular disorders; vascular disease or injury (e.g. vasculitis, coronary artery disease, reperfusion injury (e.g. following ischemia, stroke, or myocardial infarcts)); other specific organ or tissue pain (e.g. ocular pain, corneal pain, bone pain, heart pain, visceral pain (e.g. kidney, gallbladder, gastrointestinal), joint pain, dental pain, pelvic hypersensitivity, pelvic pain, renal colic, urinary incontinence); other disease associated pain (e.g. sickle cell anemia, AIDS, herpes zoster, psoriasis, endometriosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), silicosis, pulmonary sarcoidosis, esophagitis, heart burn, gastroesophageal reflux disorder, stomach and duodenal ulcers, functional dyspepsia, bone resorption disease, osteoporosis, cerebral malaria, bacterial meningitis); or pain due to graft v. host rejection or allograft rejections.

Kinase targets and indications of the invention

[0096] Protein kinases play key roles in propagating biochemical signals in diverse biological pathways. More than 500 kinases have been described, and specific kinases have been implicated in a wide range of diseases or conditions (i.e., indications), including for example without limitation, cancer, cardiovascular disease, inflammatory disease, neurological disease, and other diseases. As such, kinases represent important control points for small molecule therapeutic intervention. Description of Raf target protein kinases contemplated by the present invention follow:

[0097] **A-Raf:** Target kinase A-Raf (i.e., v-raf murine sarcoma 3611 viral oncogene homolog 1) is a 67.6 kDa serine/threonine kinase encoded by chromosome Xp11.4-p11.2 (symbol: ARAF). The mature protein comprises RBD (i.e., Ras binding domain) and phorbol-ester/DAG-type zinc finger domain and is involved in the transduction of mitogenic signals from the cell membrane to the nucleus. A-Raf inhibitors may be useful in treating neurologic diseases such as multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease; neoplastic diseases including, but not limited to, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (e.g. colorectal, lung,

breast, pancreatic, thyroid, renal, ovarian), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma), neurofibromatosis, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis; pain of neuropathic or inflammatory origin, including acute pain, chronic pain, cancer-related pain and migraine; and diseases associated with muscle regeneration or degeneration, including, but not limited to, vascular restenosis, sarcopenia, muscular dystrophies (including, but not limited to, Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal and Congenital Muscular Dystrophies), motor neuron diseases (including, but not limited to, amyotrophic lateral sclerosis, infantile progressive spinal muscular atrophy, intermediate spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy, spinal bulbar muscular atrophy, and adult spinal muscular atrophy), inflammatory myopathies (including, but not limited to, dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis), diseases of the neuromuscular junction (including, but not limited to, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, and congenital myasthenic syndrome), myopathies due to endocrine abnormalities (including, but not limited to, hyperthyroid myopathy and hypothyroid myopathy) diseases of peripheral nerve (including, but not limited to, Charcot-Marie-Tooth disease, Dejerine-Sottas disease, and Friedreich's ataxia), other myopathies (including, but not limited to, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, and periodic paralysis), and metabolic diseases of muscle (including, but not limited to, phosphorylase deficiency, acid maltase deficiency, phosphofructokinase deficiency, debrancher enzyme deficiency, mitochondrial myopathy, carnitine deficiency, carnitine palmatyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency).

[0098] **B-Raf:** Target kinase B-Raf (i.e., v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) is a 84.4 kDa serine/threonine kinase encoded by chromosome 7q34 (symbol: BRAF). The mature protein comprises RBD (i.e., Ras binding domain), C1 (i.e., protein kinase C conserved region 1) and STK (i.e., serine/threonine kinase) domains.

[0099] Target kinase B-Raf is involved in the transduction of mitogenic signals from the cell membrane to the nucleus and may play a role in the postsynaptic responses of hippocampal neurons. As such, genes of the RAF family encode kinases that are regulated by Ras and mediate cellular responses to growth signals. Indeed, B-Raf kinase is a key component of the RAS->Raf->MEK->ERK/MAP kinase signaling pathway, which plays a fundamental role in the regulation of cell growth, division and proliferation, and, when constitutively activated, causes tumorigenesis. Among several isoforms of Raf kinase, the B-type, or B-Raf, is the strongest activator of the downstream MAP kinase signaling.

[0100] The BRAF gene is frequently mutated in a variety of human tumors, especially in malignant melanoma and colon carcinoma. The most common reported mutation was a missense thymine (T) to adenine (A) transversion at nucleotide 1796 (T1796A; amino acid change in the B-Raf protein is Val<600> to Glu<600>) observed in 80% of malignant melanoma tumors. Functional analysis reveals that this transversion is the only detected mutation that causes constitutive activation of B-Raf kinase activity, independent of RAS activation, by converting B-Raf into a dominant transforming protein. Based on precedents, human tumors develop resistance to kinase inhibitors by mutating a specific amino acid in the catalytic domain as the "gatekeeper". (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). Mutation of Thr-529 in BRAF to Ile is thus anticipated as a mechanism of resistance to BRAF inhibitors, and this can be envisioned as a transition in codon 529 from ACC to ATC.

[0101] Niihori et al., report that in 43 individuals with cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome, they identified two heterozygous KRAS mutations in three individuals and eight BRAF mutations in 16 individuals, suggesting that dysregulation of the RAS-RAF-ERK pathway is a common molecular basis for the three related disorders (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

[0102] **c-Raf-1:** Target kinase c-Raf-1 (i.e., v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog 1) is a 73.0 kDa STK encoded by chromosome 3p25 (symbol: RAF1). c-Raf-1 can be targeted to to the mitochondria by BCL2 (i.e., oncogene B-cell leukemia 2) which is a regulator of apoptotic cell death. Active c-Raf-1 improves BCL2-mediated resistance to apoptosis, and c-Raf-1 phosphorylates BAD (i.e., BCL2-binding protein). c-Raf-1 is implicated in carcinomas, including colorectal, ovarian, lung and renal cell carcinoma. c-Raf-1 is also implicated as an important mediator of tumor angiogenesis (Hood, J.D. et al., 2002, Science **296**, 2404). C-Raf-1 inhibitors may also be useful for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). Raf-1 activators may be useful as treatment for neuroendocrine tumors, such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer and pheochromocytoma (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

[0103] A-Raf, B-Raf and/or C-Raf-1 inhibitors may be useful in treating A-Raf-mediated, B-Raf-mediated or c-Raf-1-mediated disease or condition selected from the group consisting of neurologic diseases, including, but not limited to, multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease seizures and epilepsy; neoplastic diseases including, but not limited to, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, sarcoma, carcinoma (e.g. gastrointestinal, liver, biliary tract (e.g. bile duct, cholangiocarcinoma), colorectal, lung, gallbladder, breast, pancreatic, thyroid, renal, ovarian, adrenocortical, prostate), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma) neurofibromatosis, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, gastrointestinal stromal tumors, neuroendocrine tumors

such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, Kaposi's sarcoma, and pheochromocytoma; pain of neuropathic or inflammatory origin, including, but not limited to, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, and migraine; cardiovascular diseases, including, but not limited to, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis (e.g. thrombotic microangiopathy syndromes), atherosclerosis, and reperfusion injury; inflammation and/or proliferation including, but not limited to, psoriasis, eczema, arthritis and autoimmune diseases and conditions, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease (IBD); immunodeficiency diseases, including, but not limited to, organ transplant rejection, graft versus host disease, and Kaposi's sarcoma associated with HIV; renal, cystic, or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, polycystic liver disease, tuberous sclerosis, Von Hippel Lindau disease, medullary cystic kidney disease, nephronophthisis, and cystic fibrosis; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to, *Helicobacter pylori, Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, HIV and sepsis; pulmonary diseases, including, but not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute respiratory distress syndrome (ARDS); genetic developmental diseases, including, but not limited to, Noonan's syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneoskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases; and diseases associated with muscle regeneration or degeneration, including, but not limited to, sarcopenia, muscular dystrophies (including, but not limited to, Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal and Congenital Muscular Dystrophies), motor neuron diseases (including, but not limited to, amyotrophic lateral sclerosis, infantile progressive spinal muscular atrophy, intermediate spinal muscular atrophy, juvenile spinal muscular atrophy, spinal bulbar muscular atrophy, and adult spinal muscular atrophy), inflammatory myopathies (including, but not limited to, dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis), diseases of the neuromuscular junction (including, but not limited to, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, and congenital myasthenic syndrome), myopathies due to endocrine abnormalities (including, but not limited to, hyperthyroid myopathy and hypothyroid myopathy) diseases of peripheral nerve (including, but not limited to, Charcot-Marie-Tooth disease, Dejerine-Sottas disease, and Friedreich's ataxia), other myopathies (including, but not limited to, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, and periodic paralysis), and metabolic diseases of muscle (including, but not limited to, phosphorylase deficiency, acid maltase deficiency, phosphofructokinase deficiency, debrancher enzyme deficiency, mitochondrial myopathy, carnitine deficiency, carnitine palmatyl transferase deficiency,

phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency).

Kinase Activity Assays

[0104] A number of different assays for kinase activity can be utilized for assaying for active modulators and/or determining specificity of a modulator for a particular kinase or group or kinases. In addition to the assay mentioned in the Examples below, one of ordinary skill in the art will know of other assays that can be utilized and can modify an assay for a particular application. For example, numerous papers concerning kinases describe assays that can be used.

[0105] Additional alternative assays can employ binding determinations. For example, this sort of assay can be formatted either in a fluorescence resonance energy transfer (FRET) format, or using an AlphaScreen (*a*mplified *l*uminescent *p*roximity *h*omogeneous *a*ssay) format by varying the donor and acceptor reagents that are attached to streptavidin or the phosphor-specific antibody.

Organic Synthetic Techniques

[0106] A wide array of organic synthetic techniques exist in the art to facilitate the construction of potential modulators. Many of these organic synthetic methods are described in detail in standard reference sources utilized by those skilled in the art. One example of such a reference is March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Thus, the techniques useful to synthesize a potential modulator of kinase function are readily available to those skilled in the art of organic chemical synthesis.

Alternative Compound Forms or Derivatives

[0107] Compounds contemplated herein are described with reference to both generic formulae and specific compounds. In addition, compounds as described herein may exist in a number of different forms or derivatives, all within the scope of the present invention. Alternative forms or derivatives, include, for example, (a) prodrugs, and active metabolites (b) tautomers, isomers (including stereoisomers and regioisomers), and racemic mixtures (c) pharmaceutically acceptable salts and (d) solid forms, including different crystal forms, polymorphic or amorphous solids, including hydrates and solvates thereof, and other forms.

(a) Prodrugs and Metabolites

[0108] In addition to the present formulae and compounds described herein, the invention also includes prodrugs (generally pharmaceutically acceptable prodrugs), active metabolic derivatives (active metabolites), and their pharmaceutically acceptable salts.

[0109] Prodrugs are compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof which, when metabolized under physiological conditions or when converted by solvolysis, yield the desired active compound. Prodrugs include, without limitation, esters, amides, carbamates, carbonates, ureides, solvates, or hydrates of the active compound. Typically, the prodrug is inactive, or less active than the active compound, but may provide one or more advantageous handling, administration, and/or metabolic properties. For example, some prodrugs are esters of the active compound; during metabolysis, the ester group is cleaved to yield the active drug. Esters include, for example, esters of a carboxylic acid group, or S-acyl or O-acyl derivatives of thiol, alcohol, or phenol groups. In this context, a common example is an alkyl ester of a carboxylic acid. Prodrugs may also include variants wherein an -NH group of the compound has undergone acylation, such as the 1-position of the pyrrolo[2,3-b]pyridine ring or the nitrogen of the sulfonamide group of compounds as described herein, where cleavage of the acyl group provides the free -NH group of the active drug. Some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound may undergo further chemical reaction to yield the active compound. Prodrugs may proceed from prodrug form to active form in a single step or may have one or more intermediate forms which may themselves have activity or may be inactive.

[0110] As described in *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), prodrugs can be conceptually divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. Generally, bioprecursor prodrugs are compounds that are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound, that contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity. Typically, the formation of active drug compound involves a metabolic process or reaction that is one of the following types:

[0111] Oxidative reactions: Oxidative reactions are exemplified without limitation by reactions such as oxidation of alcohol, carbonyl, and acid functionalities, hydroxylation of aliphatic carbons, hydroxylation of alicyclic carbon atoms, oxidation of aromatic carbon atoms, oxidation of carbon-carbon double bonds, oxidation of nitrogen-containing functional groups, oxidation of silicon, phosphorus, arsenic, and sulfur, oxidative N-dealkylation, oxidative O- and S-dealkylation, oxidative deamination, as well as other oxidative reactions.

[0112] Reductive reactions: Reductive reactions are exemplified without limitation by reactions such as reduction of carbonyl functionalitites, reduction of alcohol functionalities and carbon-carbon double bonds, reduction of nitrogen-containing functional groups, and other reduction reactions.

[0113] Reactions without change in the oxidation state: Reactions without change in the state of oxidation are exemplified without limitation by reactions such as hydrolysis of esters and ethers, hydrolytic cleavage of carbon-nitrogen single bonds, hydrolytic cleavage of non-aromatic heterocycles, hydration and dehydration at multiple bonds, new atomic linkages resulting from dehydration reactions, hydrolytic dehalogenation, removal of hydrogen halide molecule, and other such reactions.

[0114] Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, e.g., that improves uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, the prodrug and any release transport moiety are acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, e.g., certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. (See, e.g., Cheng et al., U.S. Patent Publ. No. 20040077595, App. No. 10/656,838, incorporated herein by reference.) Such carrier prodrugs are often advantageous for orally administered drugs. In some instances, the transport moiety provides targeted delivery of the drug, for example the drug may be conjugated to an antibody or antibody fragment. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects, increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (e.g., stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids, or of carboxylic acid groups with alcohols, e.g., aliphatic alcohols. Wermuth, *supra*.

[0115] Metabolites, e.g., active metabolites, overlap with prodrugs as described above, e.g., bioprecursor prodrugs. Thus, such metabolites are pharmacologically active compounds or compounds that further metabolize to pharmacologically active compounds that are derivatives resulting from metabolic processes in the body of a subject. Of these, active metabolites are such pharmacologically active derivative compounds. For prodrugs, the prodrug compound is generally inactive or of lower activity than the metabolic product. For active metabolites, the parent compound may be either an active compound or may be an inactive prodrug. For example, in some compounds, one or more alkoxy groups can be metabolized to hydroxyl groups while retaining pharmacologic

activity and/or carboxyl groups can be esterified, e.g., glucuronidation. In some cases, there can be more than one metabolite, where an intermediate metabolite(s) is further metabolized to provide an active metabolite. For example, in some cases a derivative compound resulting from metabolic glucuronidation may be inactive or of low activity, and can be further metabolized to provide an active metabolite.

[0116] Metabolites of a compound may be identified using routine techniques known in the art, and their activities determined using tests such as those described herein. See, e.g., Bertolini et al., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan et al., 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, *supra*.

(b) Tautomers, Stereoisomers, and Regioisomers

[0117] It is understood that some compounds may exhibit tautomerism. In such cases, the formulae provided herein expressly depict only one of the possible tautomeric forms. It is therefore to be understood that the formulae provided herein are intended to represent any tautomeric form of the depicted compounds and are not to be limited merely to the specific tautomeric form depicted by the drawings of the formulae.

[0118] Likewise, some of the compounds as described herein may exist as stereoisomers, i.e. having the same atomic connectivity of covalently bonded atoms yet differing in the spatial orientation of the atoms. For example, compounds may be optical stereoisomers, which contain one or more chiral centers, and therefore, may exist in two or more stereoisomeric forms (e.g. enantiomers or diastereomers). Thus, such compounds may be present as single stereoisomers (i.e., essentially free of other stereoisomers), racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. As another example, stereoisomers include geometric isomers, such as *cis*- or *trans*- orientation of substituents on adjacent carbons of a double bond. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof are intended to be within the scope of the present invention. Unless specified to the contrary, all such steroisomeric forms are included within the formulae provided herein.

[0119] In some embodiments, a chiral compound as described herein is in a form that contains at least 80% of a single isomer (60% enantiomeric excess ("e.e.") or diastereomeric excess ("d.e.")), or at least 85% (70% e.e. or d.e.), 90% (80% e.e. or d.e.), 95% (90% e.e. or d.e.), 97.5% (95% e.e. or d.e.), or 99% (98% e.e. or d.e.). As generally understood by those skilled in the art, an optically pure compound having one chiral center is one that consists essentially of one of the two possible enantiomers (i.e., is enantiomerically pure), and an optically pure compound having more than one chiral center is one that is both diastereomerically pure and enantiomerically pure. In some embodiments, the compound is present in optically pure form, such optically pure form being

prepared and/or isolated by methods known in the art (e.g. by recrystallization techniques, chiral synthetic techniques (including synthesis from optically pure starting materials), and chromatographic separation using a chiral column.

(c) Pharmaceutically acceptable salts

[0120] Unless specified to the contrary, specification of a compound herein includes pharmaceutically acceptable salts of such compound. Thus, compounds as described herein can be in the form of pharmaceutically acceptable salts, or can be formulated as pharmaceutically acceptable salts. Contemplated pharmaceutically acceptable salt forms include, without limitation, mono, bis, tris, tetrakis, and so on. Pharmaceutically acceptable salts are non-toxic in the amounts and concentrations at which they are administered. The preparation of such salts can facilitate the pharmacological use by altering the physical characteristics of a compound without preventing it from exerting its physiological effect. Useful alterations in physical properties include lowering the melting point to facilitate transmucosal administration and increasing the solubility to facilitate administering higher concentrations of the drug. A compound as described herein may possess a sufficiently acidic, a sufficiently basic, or both functional groups, and accordingly can react with any of a number of inorganic or organic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt.

[0121] Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts such as those containing chloride, bromide, iodide, hydrochloride, acetate, phenylacetate, acrylate, ascorbate, aspartate, benzoate, 2-phenoxybenzoate, 2-acetoxybenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, bicarbonate, butyne-1,4 dioate, hexyne-1,6-dioate, caproate, caprylate, chlorobenzoate, cinnamate, citrate, decanoate, formate, fumarate, glycolate, gluconate, glucarate, glucuronate, glucose-6-phosphate, glutamate, heptanoate, hexanoate, isethionate, isobutyrate, gamma-hydroxybutyrate, phenylbutyrate, lactate, malate, malcate, hydroxymaleate, methylmaleate, malonate, mandelate, nicotinate, nitrate, isonicotinate, octanoate, oleate, oxalate, pamoate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, orthophosphate, metaphosphate, pyrophosphate, 2-phosphoglycerate, 3-phosphoglycerate, phthalate, propionate, phenylpropionate, propiolate, pyruvate, quinate, salicylate, 4-aminosalicylate, sebacate, stearate, suberate, succinate, sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, sulfamate, sulfonate, benzenesulfonate (i.e. besylate), ethanesulfonate (i.e. esylate), ethane-1,2-disulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate (i.e. isethionate), methanesulfonate (i.e. mesylate), naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate (i.e. napsylate), propanesulfonate, *p*-toluenesulfonate (i.e. tosylate), xylenesulfonates, cyclohexylsulfamate, tartrate, and trifluoroacetate. These

pharmaceutically acceptable acid addition salts can be prepared using the appropriate corresponding acid.

[0122] When acidic functional groups, such as carboxylic acid or phenol are present, pharmaceutically acceptable salts also include basic addition salts such as those containing benzathine, chloroprocaine, choline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, t-butylamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, meglumine, hydroxyethylpyrrolidine, piperidine, morpholine, piperazine, procaine, aluminum, calcium, copper, iron, lithium, magnesium, manganese, potassium, sodium, zinc, ammonium, and mono-, di-, or tri-alkylamines (e.g. diethylamine), or salts derived from amino acids such as L-histidine, L-glycine, L-lysine, and L-arginine. For example, see *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. These pharmaceutically acceptable base addition salts can be prepared using the appropriate corresponding base.

[0123] Pharmaceutically acceptable salts can be prepared by standard techniques. For example, the free-base form of a compound can be dissolved in a suitable solvent, such as an aqueous or aqueous-alcohol solution containing the appropriate acid and then isolated by evaporating the solution. In another example, a salt can be prepared by reacting the free base and acid in an organic solvent. If the particular compound is an acid, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an appropriate inorganic or organic base.

(d) Other compound forms

[0124] In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the compounds and salts may exist in different crystal or polymorphic forms, or may be formulated as co-crystals, or may be in an amorphous form, or may be any combination thereof (e.g. partially crystalline, partially amorphous, or mixtures of polymorphs) all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulae. Whereas salts are formed by acid/base addition, i.e. a free base or free acid of the compound of interest forms an acid/base reaction with a corresponding addition base or addition acid, respectively, resulting in an ionic charge interaction, co-crystals are a new chemical species that is formed between neutral compounds, resulting in the compound and an additional molecular species in the same crystal structure.

[0125] In some instances, compounds as described herein are complexed with an acid or a base, including base addition salts such as ammonium, diethylamine, ethanolamine, ethylenediamine, diethanolamine, t-butylamine, piperazine, meglumine; acid addition salts, such as acetate, acetylsalicylate, besylate, camsylate, citrate, formate, fumarate, glutarate, hydrochlorate, maleate, mesylate, nitrate, oxalate, phosphate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate and tosylate; and amino

acids such as alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine or valine. In combining compounds as described herein with the acid or base, an amorphous complex is preferably formed rather than a crystalline material such as a typical salt or co-crystal. In some instances, the amorphous form of the complex is facilitated by additional processing, such as by spray-drying, mechanochemical methods such as roller compaction, or microwave irradiation of the parent compound mixed with the acid or base. Such amorphous complexes provide several advantages. For example, lowering of the melting temperature relative to the free base facilitiates additional processing, such as hot melt extrusion, to further improve the biopharmaceutical properties of the compound. Also, the amorphous complex is readily friable, which provides improved compression for loading of the solid into capsule or tablet form.

[0126] Additionally, compounds as described herein may include hydrated or solvated as well as unhydrated or unsolvated forms of the identified compound. For example, the indicated compounds include both hydrated and non-hydrated forms. Other examples of solvates include compounds as described herein in combination with a suitable solvent, such as isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

Formulations and Administration

[0127] Compounds as described herein will typically be used in therapy for human subjects. However, compounds as described herein may also be used to treat similar or identical indications in other animal subjects, and can be administered by different routes, including injection (i.e. parenteral, including intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, and intramuscular), oral, transdermal, transmucosal, rectal, or inhalant. Such dosage forms should allow the compound to reach target cells. Other factors are well known in the art, and include considerations such as toxicity and dosage forms that retard the compound or composition from exerting its effects. Techniques and formulations generally may be found in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (hereby incorporated by reference herein).

[0128] In some embodiments, compositions will comprise pharmaceutically acceptable carriers or excipients, such as fillers, binders, disintegrants, glidants, lubricants, complexing agents, solubilizers, and surfactants, which may be chosen to facilitate administration of the compound by a particular route. Examples of carriers include calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars such as lactose, glucose, or sucrose, types of starch, cellulose derivatives, gelatin, lipids, liposomes, nanoparticles, and the like. Carriers also include physiologically compatible liquids as solvents or for suspensions, including, for example, sterile solutions of water for injection (WFI), saline solution,

dextrose solution, Hank's solution, Ringer's solution, vegetable oils, mineral oils, animal oils, polyethylene glycols, liquid paraffin, and the like. Excipients may also include, for example, colloidal silicon dioxide, silica gel, talc, magnesium silicate, calcium silicate, sodium aluminosilicate, magnesium trisilicate, powdered cellulose, macrocrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, sodium benzoate, calcium carbonate, magnesium carbonate, stearic acid, aluminum stearate, calcium stearate, magnesium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, syloid, stearowet C, magnesium oxide, starch, sodium starch glycolate, glyceryl monostearate, glyceryl dibehenate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, hydrogenated cotton seed oil, castor seed oil mineral oil, polyethylene glycol (e.g. PEG 4000-8000), polyoxyethylene glycol, poloxamers, povidone, crospovidone, croscarmellose sodium, alginic acid, casein, methacrylic acid divinylbenzene copolymer, sodium docusate, cyclodextrins (e.g. 2-hydroxypropyl-.delta.-cyclodextrin), polysorbates (e.g. polysorbate 80), cetrimide, TPGS (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), magnesium lauryl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene glycol ethers, di-fatty acid ester of polyethylene glycols, or a polyoxyalkylene sorbitan fatty acid ester (e.g., polyoxyethylene sorbitan ester Tween®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sorbitan fatty acid ester, e.g. a sorbitan fatty acid ester from a fatty acid such as oleic, stearic or palmitic acid, mannitol, xylitol, sorbitol, maltose, lactose, lactose monohydrate or lactose spray dried, sucrose, fructose, calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, dextrates, dextran, dextrin, dextrose, cellulose acetate, maltodextrin, simethicone, polydextrosem, chitosan, gelatin, HPMC (hydroxypropyl methyl celluloses), HPC (hydroxypropyl cellulose), hydroxyethyl cellulose, and the like.

[0129] In some embodiments, oral administration may be used. Pharmaceutical preparations for oral use can be formulated into conventional oral dosage forms such as capsules, tablets, and liquid preparations such as syrups, elixirs, and concentrated drops. Compounds as described herein may be combined with solid excipients, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain, for example, tablets, coated tablets, hard capsules, soft capsules, solutions (e.g. aqueous, alcoholic, or oily solutions) and the like. Suitable excipients are, in particular, fillers such as sugars, including lactose, glucose, sucrose, mannitol, or sorbitol; cellulose preparations, for example, corn starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose (CMC), and/or polyvinylpyrrolidone (PVP: povidone); oily excipients, including vegetable and animal oils, such as sunflower oil, olive oil, or codliver oil. The oral dosage formulations may also contain disintegrating agents, such as cross-linked polyvinylpyrrolidone, agar, or alginic acid, or a salt thereof such as sodium alginate; a lubricant, such as talc or magnesium stearate; a plasticizer, such as glycerol or sorbitol; a sweetening agent such as sucrose, fructose,

lactose, or aspartame; a natural or artificial flavoring agent, such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring; or dye-stuffs or pigments, which may be used for identification or characterization of different doses or combinations. Also provided are dragee cores with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain, for example, gum arabic, talc, poly-vinylpyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures.

[0130] Pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin ("gelcaps"), as well as soft, sealed capsules made of gelatin, and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compound may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols.

[0131] In some embodiments, injection (parenteral administration) may be used, *e.g.*, intramuscular, intravenous, intraperitoneal, and/or subcutaneous. Compounds as described herein for injection may be formulated in sterile liquid solutions, preferably in physiologically compatible buffers or solutions, such as saline solution, Hank's solution, or Ringer's solution. Dispersions may also be prepared in non-aqueous solutions, such as glycerol, propylene glycol, ethanol, liquid polyethylene glycols, triacetin, and vegetable oils. Solutions may also contain a preservative, such as methylparaben, propylparaben, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In addition, the compounds may be formulated in solid form, including, for example, lyophilized forms, and redissolved or suspended prior to use.

[0132] In some embodiments, transmucosal, topical or transdermal administration may be used. In such formulations of compounds as described herein, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used. Such penetrants are generally known in the art, and include, for example, for transmucosal administration, bile salts and fusidic acid derivatives. In addition, detergents may be used to facilitate permeation. Transmucosal administration, for example, may be through nasal sprays or suppositories (rectal or vaginal). Compositions of compounds as described herein for topical administration may be formulated as oils, creams, lotions, ointments, and the like by choice of appropriate carriers known in the art. Suitable carriers include vegetable or mineral oils, white petrolatum (white soft paraffin), branched chain fats or oils, animal fats and high molecular weight alcohol (greater than C_{12}). In some embodiments, carriers are selected such that the active ingredient is soluble. Emulsifiers, stabilizers, humectants and antioxidants may also be included as well as agents imparting color or fragrance, if desired. Creams for topical application are preferably formulated from a mixture of mineral oil, self-emulsifying beeswax and water in which mixture the

active ingredient, dissolved in a small amount of solvent (e.g., an oil), is admixed. Additionally, administration by transdermal means may comprise a transdermal patch or dressing such as a bandage impregnated with an active ingredient and optionally one or more carriers or diluents known in the art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

[0133] In some embodiments, compounds are administered as inhalants. Compounds as described herein may be formulated as dry powder or a suitable solution, suspension, or aerosol. Powders and solutions may be formulated with suitable additives known in the art. For example, powders may include a suitable powder base such as lactose or starch, and solutions may comprise propylene glycol, sterile water, ethanol, sodium chloride and other additives, such as acid, alkali and buffer salts. Such solutions or suspensions may be administered by inhaling via spray, pump, atomizer, or nebulizer, and the like. The compounds as described herein may also be used in combination with other inhaled therapies, for example corticosteroids such as fluticasone proprionate, beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, budesonide, and mometasone furoate; beta agonists such as albuterol, salmeterol, and formoterol; anticholinergic agents such as ipratroprium bromide or tiotropium; vasodilators such as treprostinal and iloprost; enzymes such as DNAase; therapeutic proteins; immunoglobulin antibodies; an oligonucleotide, such as single or double stranded DNA or RNA, siRNA; antibiotics such as tobramycin; muscarinic receptor antagonists; leukotriene antagonists; cytokine antagonists; protease inhibitors; cromolyn sodium; nedocril sodium; and sodium cromoglycate.

[0134] The amounts of compounds as described herein to be administered can be determined by standard procedures taking into account factors such as the compound activity (*in vitro*, e.g. the compound IC_{50} vs. target, or *in vivo* activity in animal efficacy models), pharmacokinetic results in animal models (e.g. biological half-life or bioavailability), the age, size, and weight of the subject, and the disorder associated with the subject. The importance of these and other factors are well known to those of ordinary skill in the art. Generally, a dose will be in the range of about 0.01 to 50 mg/kg, also about 0.1 to 20 mg/kg of the subject being treated. Multiple doses may be used.

[0135] The compounds as described herein may also be used in combination with other therapies for treating the same disease. Such combination use includes administration of the compounds and one or more other therapeutics at different times, or co-administration of the compound and one or more other therapies. In some embodiments, dosage may be modified for one or more of the compounds as described herein or other therapeutics used in combination, e.g., reduction in the amount dosed relative to a compound or therapy used alone, by methods well known to those of ordinary skill in the art.

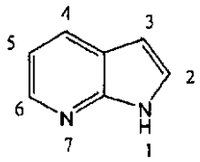
[0136] It is understood that use in combination includes use with other therapies, drugs, medical procedures etc., where the other therapy or procedure may be administered at different times (e.g. within a short time, such as within hours (e.g. 1, 2, 3, 4-24 hours), or within a longer time (e.g. 1-2 days, 2-4 days, 4-7 days, 1-4 weeks)) than a compound as described herein, or at the same time as a compound as described herein. Use in combination also includes use with a therapy or medical procedure that is administered once or infrequently, such as surgery, along with a compound as described herein administered within a short time or longer time before or after the other therapy or procedure. In some embodiments, the present invention provides for delivery of a compound as described herein and one or more other drug therapeutics delivered by a different route of administration or by the same route of administration. The use in combination for any route of administration includes delivery of a compound as described herein and one or more other drug therapeutics delivered by the same route of administration together in any formulation, including formulations where the two compounds are chemically linked in such a way that they maintain their therapeutic activity when administered. In one aspect, the other drug therapy may be co-administered with a compound as described herein. Use in combination by co-administration includes administration of co-formulations or formulations of chemically joined compounds, or administration of two or more compounds in separate formulations within a short time of each other (e.g. within an hour, 2 hours, 3 hours, up to 24 hours), administered by the same or different routes. Co-administration of separate formulations includes co-administration by delivery via one device, for example the same inhalant device, the same syringe, etc., or administration from separate devices within a short time of each other. Co-formulations of a compound as described herein and one or more additional drug therapies delivered by the same route includes preparation of the materials together such that they can be administered by one device, including the separate compounds combined in one formulation, or compounds that are modified such that they are chemically joined, yet still maintain their biological activity. Such chemically joined compounds may have a linkage that is substantially maintained *in vivo*, or the linkage may break down *in vivo*, separating the two active components.

EXAMPLES

[0137] Examples related to the synthesis and use of compounds as described herein are provided below. In most cases, alternative synthetic and analysis techniques can be used. Additional synthetic methods may be used in the synthesis of compounds as described in the following examples, such as methods found, for example, in US Patent Application Serial number 11/473,347 (see also, PCT publication WO2007002433), US Patent Application Serial number 11/960,590 (Publication number 2008/0167338), US Patent Application Serial number 11/961,901 (Publication number 2008/0188514), US Patent Application Serial number 11/986,667 (see also, PCT publication

WO2008064265), US Provisional Patent Application Serial number 61/060,418, US Provisional Patent Application Serial number 61/054,445, and PCT patent application PCT/US2008/070124, the disclosures of which are hereby incorporated by reference regarding methods of making compounds. The examples are intended to be illustrative and are not limiting or restrictive to the scope of the invention. For example, where additional compounds are prepared following a protocol of a Scheme for a particular compound, it is understood that conditions may vary, for example, any of the solvents, reaction times, reagents, temperatures, work up conditions, or other reaction parameters may be varied employing alternate solvents, reagents, reaction times, temperatures, work up conditions, and the like, as are readily available to one skilled in the art. In some examples, the mass spectrometry result indicated for a compound may have more than one value due to the isotope distribution of an atom in the molecule, such as a compound having a bromo or chloro substituent.

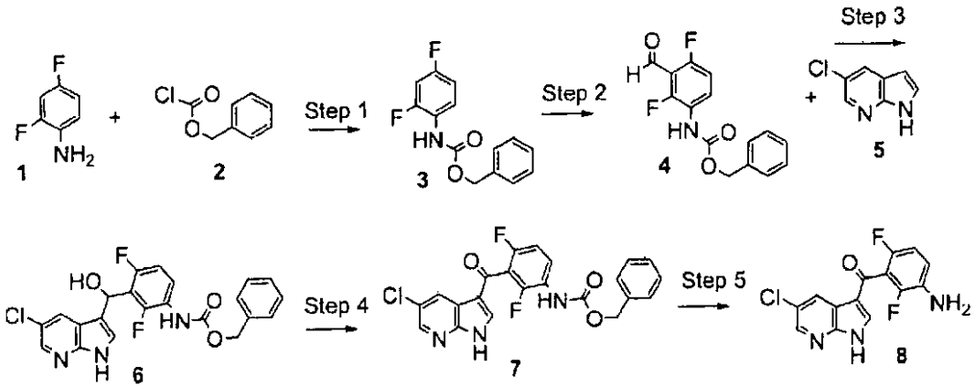
[0138] Ring numbering for the 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine in the following Examples is as follows:



Example 1: Synthesis of (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone compounds.

[0139] (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone compounds substituted at the 4 or 5 position were prepared by the following schemes.

Scheme 1



Step 1 - Preparation of (2,4-difluoro-phenyl)-carbamic acid benzyl ester (3):

[0140] To 2,4-difluoro-phenylamine (**1**, 7.0 mL, 70.0 mmol) in 100 mL of dichloromethane, pyridine (11 mL, 140.0 mmol) and benzyl chloroformate (**2**, 11.9 mL, 83.4 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and potassium bisulfate solution. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum and crystallized from hexanes to give the desired compound (**3**,15.6 g, 85%).

Step 2 - Preparation of (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-carbamic acid benzyl ester (4):

[0141] Into a round bottom flask was added (2,4-difluoro-phenyl)-carbamic acid benzyl ester (**3**, 3.83 g, 14.5 mmol) in 148 mL of tetrahydrofuran. The solution was chilled to -78 °C and n-butyllithium (1.60 M in hexane, 19.1 mL, 30.0 mmol) was added over 30 minutes followed by the addition of 1.12 mL of N,N-dimethylformamide. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum and crystallized from ether to give the desired compound (**4**, 3.0 g, 71%).

Step 3 - Preparation of {3-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-hydroxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl}-carbamic acid benzyl ester (6):

[0142] Into a round bottom flask was added 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**5**, 0.524 g, 3.43 mmol) in 5.00 mL of methanol. Potassium hydroxide (0.800 g, 14.2 mmol) and (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-carbamic acid benzyl ester (**4**, 1.02 g, 3.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum and crystallized from ethyl acetate to give the desired compound (**6**, 710 mg, 46%). MS(ESI)$[M+H^+]^+ = 444$.

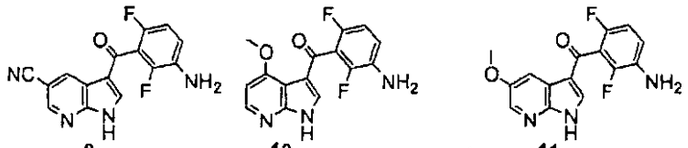
Step 4 - Preparation of [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-carbamic acid benzyl ester (7):

[0143] Into a round bottom flask was added {3-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-hydroxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl}-carbamic acid benzyl ester (**6**, 1.01 g, 2.28 mmol) in 5.00 mL of tetrahydrofuran. Dess-Martin periodinane (1.20 g, 2.89 mmol) was added in portions. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, then poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography to give the desired compound (**7**, 914 mg, 91%). MS(ESI)$[M+H^+]^+ = 442$.

Step 5 - Preparation of (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl) - methanone (8):

[0144] [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-carbamic acid benzyl ester (**7**, 800 mg, 1.81 mmol) was added to 15.00 mL of 10 M sodium hydroxide and warmed to reflux overnight. The reaction mixture was diluted with 30 mL of water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried, filtered and the filtrate concentrated under vacuum to give the desired compound (**8**, 450 mg, 81%).

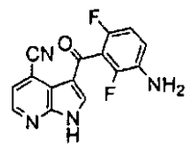
[0145] 3-(3-Amino-2,6-difluoro-benzoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile **9**, (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **10**, and (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **11**,



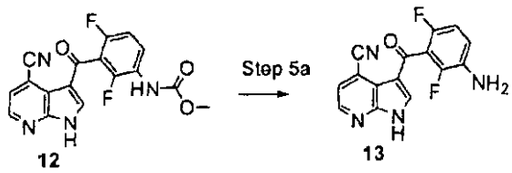
9 , **10** , and **11**

were prepared similarly to the protocol of Scheme 1, replacing 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **5** with 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile, 4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, and 5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, respectively, in Step 3.

[0146] 3-(3-Amino-2,6-difluoro-benzoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile **13**



was prepared similarly, replacing 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **5** with 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile in Step 3, resulting in the methyl ester of the carbamic acid along with the benzyl ester. The methyl ester is carried through Step 4 and the resulting [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-carbamic acid methyl ester (**12**) was reacted by the following Step 5a:



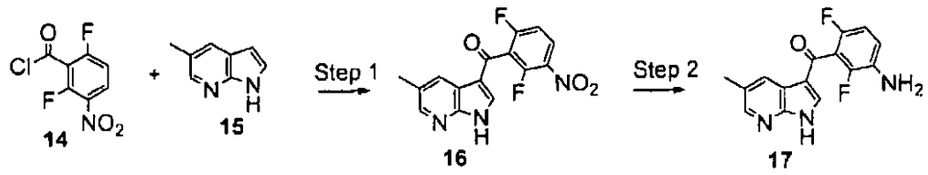
12 **13**

Step 5a - Preparation of 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile (13):

[0147] To [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-carbamic acid methyl ester (**12**, 0.290 g, 0.814 mmol) in 3.0 mL of acetonitrile at 25 °C under an atmosphere of nitrogen, iodotrimethylsilane (0.431 mL, 3.03 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight, then concentrated and washed with ethyl acetate and hexane to give a brown solid, which was used without further purification (**13**, 245 mg, 79.1% purity) or further purified. MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 299.0$.

[0148] (3-Amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **17** was prepared in two steps from 2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl chloride **14** and 5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **15** as shown in Scheme 1a.

Scheme 1a



Step 1 - Preparation of (2,6-difluoro-3-nitro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (16):

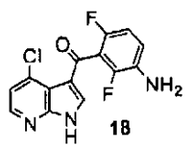
[0149] To 5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**15**, 2.00 g, 15.1 mmol) and aluminum trichloride (11.6 g, 87.2 mmol), nitromethane (63.1 mL, 1.16 mol) was added, followed by the addition of 2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl chloride (**14**, 3.22 g, 14.5 mmol). The reaction was placed in an oil bath at 45 °C and stirred for 3 days, then cooled to room temperature and 30 mL of methanol was added. The reaction was then diluted with 200 mL of ethyl acetate and 100 mL each of water and 1N hydrochloric acid, resulting in a precipitate that was collected to provide the desired compound (**16**, 2.761 g). Additonal compound was recovered from the organic layer, removing the solvent and purifying by silica gel column chromatography eluting with a gradient of 5 to 70% ethyl acetate in hexanes to provide another 126 mg of compound. MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 317.9$.

Step 2 - Preparation of (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (17):

[0150] To (2,6-difluoro-3-nitro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (**16**, 1.165 g, 3.672 mmol), 80 mL of ethyl acetate was added, followed by stannous chloride, dihydrate (2.86 g, 12.6 mmol). The suspension was stirred in an oil bath at 65 °C for 18 hours, then poured into a beaker with 200 mL each of water and saturated bicarbonate. The resulting milky suspension was treated with celite, then vacuum filtered through a thin pad of celite. The resulting clear layers of the filtrate were separated and the solvents were removed from the ethyl acetate layer. The resulting

material was purified by silica gel column chromatography eluting with a gradient from 30 to 100% ethyl acetate in hexanes to give the desired compound with some impurities. This material was re-purified by silica gel column chromatography eluting with a gradient from 1 to 60% methanol in dichloromethante to give the desired compound (**17**, 760 mg). ^{1}H NMR was consistent with the desired compound structure. MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 288.5$.

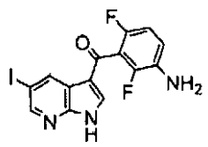
[0151] (3-Amino-2,6-difluoro-phenyl)-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **18**



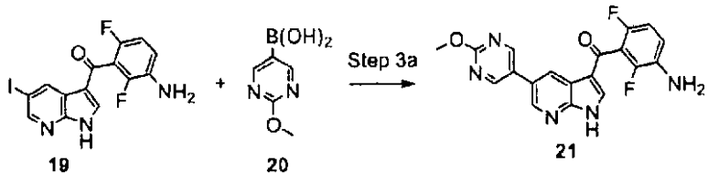
18

was prepared similarly to the protocol of Scheme 1a, replacing 5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **15** with 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine in Step 1, and in Step 1a, the nitro compound is reduced in ethanol using iron instead of stannous chloride, and the reaction is carried out at 85 °C. MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 308.4$.

[0152] (3-Amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **19**



was prepared similarly to the protocol of Scheme 1a, replacing 5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **15** with 5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine in Step 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 399.9$. This was reacted further to provide (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-methanone **21** via the following Step 3a:



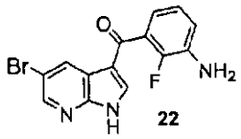
19 **20** **21**

Step 3a - Preparation of (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-methanone (21):

[0153] In a microwave vial, (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (**19**, 1.36 g, 3.41 mmol), 2-methoxy-pyrimidine-5-boronic acid (**20**, 1.05 g, 6.81 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (0.25 g, 0.34 mmol) were mixed in 22 mL of 1.00 M potassium carbonate in water and 18 mL of acetonitrile. The resulting mixture was heated at 160 °C in the microwave for 15 minutes. The resulting mixture was filtered through a thin layer of celite, and the celite bed was washed with a mixture of water and ethyl acetate. The two

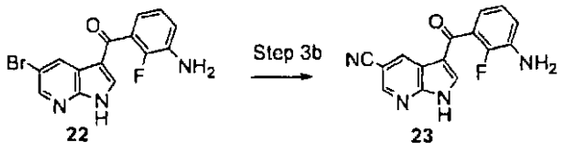
layers of the filtrate were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and the filtrate concentrated under vacuum. The residue was purified by flash silica gel chromatography eluting with ethyl acetate and dichloromethane to provide the desired compound (**21**, 0.567 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 382.1.

[0154] (3-Amino-2-fluoro-phenyl)-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **22**



22

was prepared similarly to the protocol of Scheme 1a, replacing 5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **15** with 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine and replacing 2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl chloride **14** with 2-fluoro-3-nitro-benzoyl chloride in Step 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 334.3 and 336.3. This was reacted further to provide (3-amino-2-fluoro-phenyl)-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **23** via the following Step 3b:



22 **23**

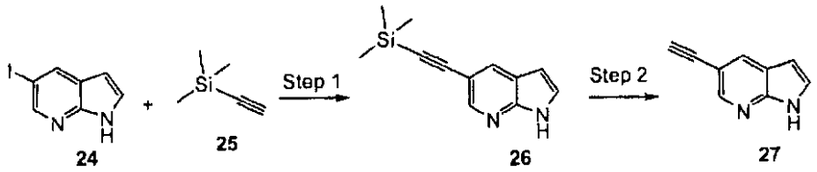
Step 3 - Preparation of (3-amino-2-fluoro-phenyl)-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (23):

[0155] To (3-amino-2-fluoro-phenyl)-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (**22**, 1.080 g, 3.232 mmol) in a vial, N,N-dimethylacetamide (2.90 mL, 31.2 mmol) was added. The suspension was degassed by bubbling with argon and zinc powder (0.032 g, 0.48 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.0568 g, 0.102 mmol), zinc cyanide (0.223 g, 1.90 mmol), and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.053 g, 0.052 mmol) were added at room temperature under argon. The mixture was heated to 120 °C, resulting in most of the solid dissolving, and the mixture was heated at 120 °C for 2 hours, then cooled to 100 °C and 8 mL of water was added and the reaction mixture cooled to room temperature. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and saturated sodium chloride in water. The organic layer was washed with water and brine, then dried with magnesium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum. The residue was suspended in acetonitrile and sonicated for 30 minutes, after which the precipitated material was collected by filtration to provide the desired compound as a tan solid (**23**, 613 mg). Additional material was recovered from the filtrate by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate and hexanes, the appropriate fractions were combined and the solvent removed to provide an additional 42 mg. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 280.9.

Example 2: Synthesis of 5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 27.

[0156] 5-Ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **27** was synthesized in two steps from 5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **24** as shown in Scheme 2.

Scheme 2



Step 1- Preparation of 5-trimethylsilanylethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (26):

[0157] 5-Iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**24**, 0.303 g, 1.22 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (**25**, 0.210 mL, 1.46 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.039 g, 0.055 mmol), and copper(I) iodide (0.0019 g, 0.010 mmol) were dissolved in triethylamine (19 mL, 0.14 mol) under an atmosphere of nitrogen. The resulting mixture was heated to 60 °C and stirred under an atmosphere of nitrogen for 16 hours. The triethylamine was removed under vacuum, 30 mL of water was added to the residue, and it was extracted with 2 x 20 mL with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. Solids were filtered out and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography, eluting with ethyl acetate and dichloromethane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound as a solid (**26**, 0.237 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 215.3$.

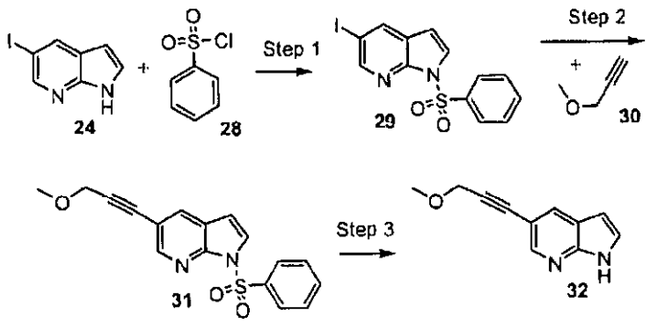
Step 2- Preparation of 5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (27):

[0158] 5-Trimethylsilanylethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**26**, 0.235 g, 1.10 mmol) was dissolved in 16 mL of methanol, and potassium carbonate (0.0152 g, 0.110 mmol) was added. The reaction was stirred for 2 hours at room temperature, then concentrated under vacuum, and the residue was dissolve in dichloromethane, dried over sodium sulfate. Solids were filtered out and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography, eluting with ethyl acetate and hexane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound as a solid (**27**, 0.155 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 143.3$.

Example 3: Synthesis of 5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 32.

[0159] 5-(3-Methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **32** was synthesized in three steps from 5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **24** as shown in Scheme 3.

Scheme 3



Step 1- Preparation of 1-benzenesulfonyl-5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (29):

[0160] 5-Iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**24**, 0.521 g, 2.13 mmol), tetra-N-butylammonium bromide (0.0689 g, 0.214 mmol), and 5.00 M sodium hydroxide in water (5.50 mL, 0.0275 mol) were combined in a round bottom flask. Benzenesulfonyl chloride (**28**, 0.327 mL, 2.56 mmol) in 5.0 mL of tetrahydrofuran was added dropwise at room temperature. The reaction was stirred at room temperature overnight and the two layers were separated. The aqueous layer was washed with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with 1M aqueous sodium bicarbonate followed by water. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, then filtered and the filtrate concentrated. The crude material was purified by silica gel flash chromatography eluting with ethyl acetate and dichloromethane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**29**, 0.702 g).

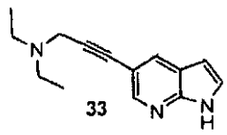
Step 2- Preparation of 1-benzenesulfonyl-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (31):

[0161] 1-Benzenesulfonyl-5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**29**, 0.482 g, 1.23 mmol), 3-methoxy-propyne (**30**, 0.127 mL, 1.48 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.039 g, 0.056 mmol), and copper(I) iodide (0.0020 g, 0.010 mmol) were dissolved in 19 mL of triethylamine under an atmosphere of nitrogen. The resulting mixture was heated to 60 °C and stirred under an atmosphere of nitrogen for 16 hours. The triethylamine was removed under vacuum and 30 mL of water was added to the residue, and extracted with 2 x 20 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography eluting with ethyl acetate and dichloromethane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound.

Step 3- Preparation of 5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (32):

[0162] Under an atmosphere of nitrogen 1-benzenesulfonyl-5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**31**, 0.541 g, 1.66 mmol) was dissolved in 13 mL of tetrahydrofuran and 1.00 M tetra-n-butylammonium fluoride in 9.12 mL of tetrahydrofuran was added. The resulting solution was stirred for three hours at room temperature under an atmosphere of nitrogen. The reaction was quenched with water and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, then filtered and the filtrate concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography eluting with ethyl acetate and dichloromethane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**32**, 0.215 g).

[0163] Diethyl-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-prop-2-ynyl]-amine **33**



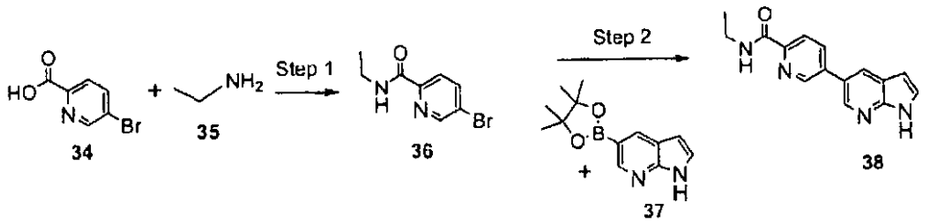
33

was prepared similarly to the protocol of Scheme 3, replacing 3-methoxy-propyne **30** with diethyl-prop-2-ynyl-amine in Step 2.

Example 4: Synthesis of 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide 38.

[0164] 5-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide **38** was synthesized in two steps from 5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid **34** as shown in Scheme 4.

Scheme 4



Step 1- Preparation of 5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (36):

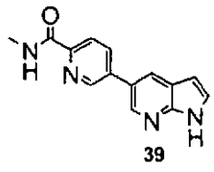
[0165] 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid (**34**, 0.417 g, 2.06 mmol) was dissolved in 19 mL of tetrahydrofuran. N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.633 g, 3.30 mmol), N,N-diisopropylethylamine (1.81 mL, 10.4 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole (0.363 g, 2.68 mmol) were added, followed by 2.00 M ethylamine in tetrahydrofuran (**35**, 1.20 mL, 2.40 mmol).

The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which 1.5 mL of dimethylformamide was added and stirred for another 4 hours. The resulting mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**36**, 163 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$= 229.29, 231.3.

Step 2- Preparation of 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (38):

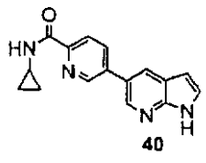
[0166] 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**37**, 0.424 g, 1.74 mmol), 5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**36**, 0.159 g, 0.694 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.016 g, 0.014 mmol) were mixed in 1.00 M potassium carbonate in water (4.2 mL, 4.2 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C overnight. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**38**, 200 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 267.2.

[0167] 5-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid methylamide **39**, and 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide **40**,



39

, and



40

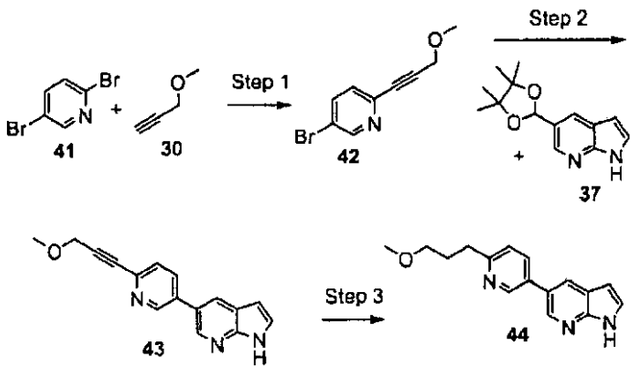
,

were prepared following the protocol of Scheme 4, replacing ethylamine **35** with methylammonium chloride and cycloalkylamine, respectively in Step 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 253.1 (**39**), and 279.1 (**40**).

Example 5: Synthesis of 5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 44.

[0168] 5-[6-(3-Methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **44** was synthesized in three steps from 2,5-dibromo-pyridine **41** as shown in Scheme 5.

Scheme 5



Step 1- Preparation of 5-bromo-2-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine (108):

[0169] A solution of 2,5-dibromo-pyridine (**41**, 4.64 g, 19.6 mmol), 3-methoxy-propyne (**30**, 1.66 mL, 19.7 mmol), and copper(I) iodide (0.084 g, 0.44 mmol) in 61.6 mL of triethylamine was purged with nitrogen, and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.31 g, 0.44 mmol) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1hour, then at room temperature for 1hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, filtered and and the filtrate concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography eluting with ethyl acetate and hexane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**42**, 2.64 g).

Step 2- Preparation of 5-[6-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (43):

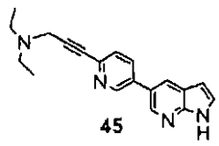
[0170] 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**37**, 0.998 g, 4.09 mmol), 5-bromo-2-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridine (**42**, 0.616 g, 2.72 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.157 g, 0.136 mmol) were mixed in 8.2 mL of 1.00 M potassium carbonate in water (8.2 mmol) and 22 mL of tetrahydrofuran. The resulting mixture was heated at 80 °C. Ethyl acetate and water were added, and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and the filtrate concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**43**, 565 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 264.3.

Step 3- Preparation of 5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (44):

[0171] 5-[6-(3-Methoxy-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**43**, 0.534 g, 2.03 mmol) was dissolved in 8.1 mL of methanol. Palladium hydroxide (0.028 g, 0.20 mmol) was added,

and the resulting mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for a few hours, then filtered through a bed of celite. The filtrate was concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel flash chromatography eluting with ethyl acetate and hexane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**44**, 419 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 268.3.

[0172] Diethyl-{3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-prop-2-ynyl}-amine **45**



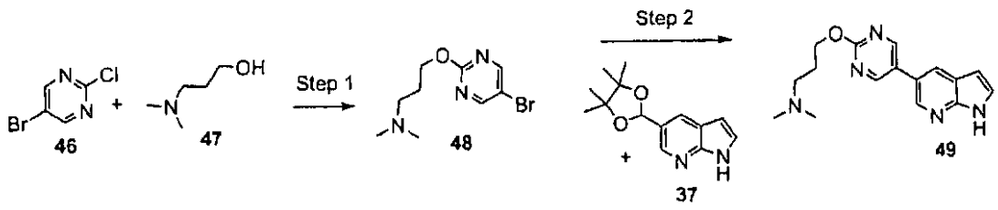
45

was prepared following the protocol of Scheme 5, steps 1 and 2, replacing 3-methoxy-propyne **30** with diethyl-prop-2-ynyl-amine in step 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 305.3.

Example 6: Synthesis of dimethyl-{3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-propyl}-amine 49.

[0173] Dimethyl-{3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-propyl}-amine **49** was synthesized in two steps from 5-bromo-2-chloro-pyrimidine **46** as shown in Scheme 6.

Scheme 6



46 **47** **48** **37** **49**

Step 1- Preparation of [3-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-propyl]-dimethyl-amine (48):

[0174] To a solution of 3-(dimethylamino)-1-propanol (**47**, 3.45 mL, 2.84 mmol) in 10 mL of dry tetrahydrofuran, sodium hydride (0.0784 g, 3.10 mmol) was added at room temperature. After 15 minutes, 5-bromo-2-chloro-pyrimidine (**46**, 0.500 g, 2.58 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. To this, ~500 µL of saturated ammonium chloride was added and the reaction was treated with ethyl acetate and filtered. The solvents were removed from the filtrate under vacuum, then added diethyl ether, removed solvent under vacuum and repeated twice. The resulting residue was taken up with tetrahydrofuran/acetonitrile and filtered. Silica gel was added to the filtrate and solvents removed under vacuum, then purified by silica gel chromatography eluting with 1 to 6 % methanol in dichloromethane, followed with 20% methanol in

dichloromethane. The appropriate fractions were combined and the solvents removed under vacuum to provide the desired compound (**48**, 259 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 261.9.

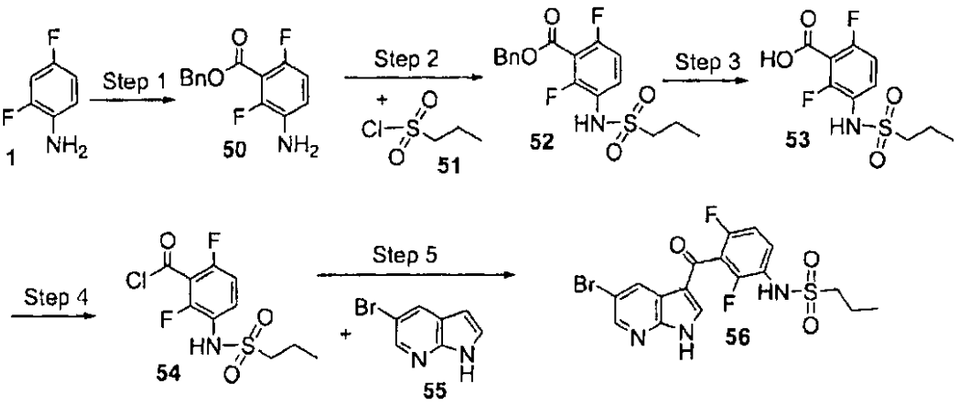
Step 2- Preparation of dimethyl-{3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-propyl}-amine (49):

[0175] Into a round bottom flask, [3-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-propyl]-dimethyl-amine (**48**, 259 mg, 0.996 mmol), 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**37**, 364 mg, 1.49 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (57.5 mg, 0.0498 mmol), and tetra-n-butylammonium iodide (37 mg, 0.10 mmol) were mixed in 6 mL of 1.00 M potassium carbonate in water (6.0 mmol) and 12 mL of tetrahydrofuran. The resulting mixture was heated at 70 °C overnight. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the filtrate concentrated under vacuum. The crude material was purified by silica gel chromatography, eluting with up to 30 % methanol in dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated under vacuum, then further purified on a new column eluting with 15% methanol in ethyl acetate with 8% triethylamine. The appropriate fractions were combined and concentrated under vacuum to provide the desired compound as an off-white solid (**49**, 76 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 298.0.

Example 7: Synthesis of propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide 56.

[0176] Propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **56** was synthesized in five steps from 2,4-difluoro-phenylamine **1** as shown in Scheme 7.

Scheme 7



Step 1 – Preparation of 3-amino-2,6-difluoro-benzoic acid benzyl ester (**50**):

[0177] To 2,4-difluoro-phenylamine (**1**, 5.11 mL, 50.7 mmol) in tetrahydrofuran (250 mL), cooled with dry ice/acetone bath under an atmosphere of nitrogen, was added n-butyllithium (1.60 M in hexane, 34.0 mL, 54.4 mmol) slowly. After 30 minutes, 1,2-Bis-(chloro-dimethyl-silanyl)-ethane (11.5 g, 53.4 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (40.0 mL) was added to the reaction slowly. After 1 hour, n-butyllithium (1.60 M in hexane, 31.9 mL, 51.0 mmol) was added slowly to the reaction. The reaction was stirred at -78 °C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature over 40 minutes. The reaction was cooled to -78 °C, followed by addition of n-butyllithium (1.60 M in hexane, 35.1 mL, 56.2 mmol) slowly. After 70 minutes, benzyl chloroformate (7.97 mL, 55.8 mmol) was added to the reaction. The reaction mixture was stirred at -78 °C overnight followed by addition of 2 N HCl (120 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature for 2 hours. The organic layer was separated. The aqueous layer was basified with potassium carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated and concentrated. The desired compound was isolated by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane 20%) to give a colorless oil (**50**, 10.6 g, 79.7%). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 264.1$.

Step 2 – Preparation of 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid benzyl ester (**52**):

[0178] To 3-amino-2,6-difluoro-benzoic acid benzyl ester (**50**, 6.00 g, 22.8 mmol) in methylene chloride (150 mL) was added pyridine (2.76 mL, 34.2 mmol) and propane-1-sulfonyl chloride (**51**, 3.80 mL, 33.8 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. Then the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated and concentrated. The desired compound was isolated with silica gel column chromatography to give a colorless oil (**52**, 7.0 g, 83.1%). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 370.1$.

Step 3 – Preparation of 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**53**):

[0179] To 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid benzyl ester (**52**, 2.0 g, mmol) in methanol (30 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (100 mg). The reaction was stirred under hydrogen at 1 atm for 15 minutes. The reaction was filtered and the filtrate concentrated under vacuum to provide the desired compound.

Step 4 – Preparation of 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl chloride (**54**):

[0180] To 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**53**, 1.50 g, 5.4 mmol) was added toluene (7.0 mL) and thionyl chloride (15.0 mL, 0.21 mmol). The reaction was heated to reflux for 3 hours. The reaction was concentrated to give crude compound that was used in the next step.

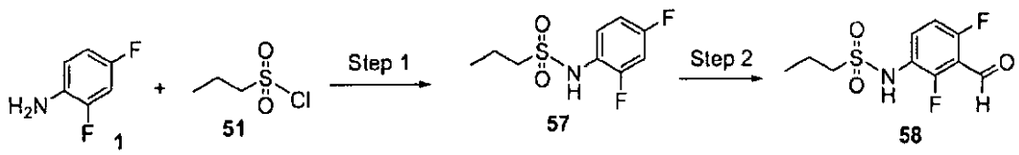
Step 5- Preparation of propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **(56)**:

[0181] To aluminum trichloride (8.89 g, 66.7 mmol) was added methylene chloride (150 mL) under an atmosphere of nitrogen below 5 °C. Into this, 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**55**, 1.64 g, 8.34 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added. The reaction was stirred for 60.0 minutes and 2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl chloride (**54**, 3.50 g, 11.8 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added. The reaction was stirred for 6 hours and warmed to room temperature overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtrated and concentrated. The desired compound was isolated by silica gel column chromatography (methylene chloride/methanol 5%) to give a white solid (**56**, 1.2 g, 31.4%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 460.0, 462.0.

Example 8: Synthesis of propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide 58.

[0182] Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide **58** was synthesized in two steps from 2,4-difluorophenylamine **1** as shown in Scheme 8.

Scheme 8



Step 1 - Preparation of propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-phenyl)-amide **(57)**:

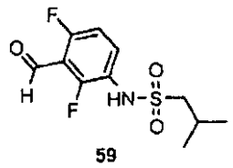
[0183] To 2,4-difluoro-phenylamine (**1**, 3.0 mL, 29.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) were added triethylamine (9.13 mL, 65.5 mmol) and propane-1-sulfonyl chloride (**51**, 2.90 mL, 25.8 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was poured into 1 M HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated to give the compound (**57**, 2.0 g, 28%) that was used in the next step.

Step 2 - Preparation of propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide **(58)**:

[0184] To propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-phenyl)-amide (**57**, 1.5 g, 6.38 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) under an atmosphere of nitrogen, cooled in a -78 °C acetone/dry ice bath was added lithium diisopropylamide (0.80 M in tetrahydrofuran, 24 mL, freshly prepared from n-butyllithium and diisopropylamine). After 30 minutes, N,N-dimethyl-formamide (542 µL, 7.018 mmol) was added dropwise to the reaction. The reaction was stirred for 30 minutes at -78 °C and then allowed to warm to room temperature for 40 minutes. The reaction was poured into water and

extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography eluting with 5 % ethyl acetate in hexane to give a light yellow solid (**58**, 300 mg, 18 %). MS(ESI)[M-H^+]$^-$ = 262.3.

[0185] 2-Methyl-propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide **59**



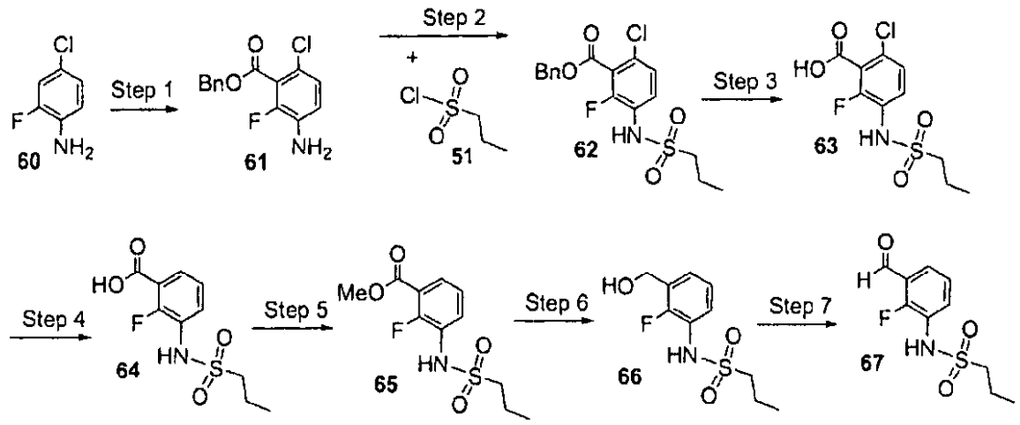
59

was prepared similarly to the protocol of Scheme 8, replacing propane-1-sulfonyl chloride **51** with 2-methyl-propane-1-sulfonyl chloride in Step 1.

Example 9: Synthesis of propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-formyl-phenyl)-amide 67.

[0186] Propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-formyl-phenyl)-amide **67** was synthesized in seven steps from 4-chloro-2-fluoro-phenylamine **60** as shown in Scheme 9.

Scheme 9



Step 1 – Preparation of 3-Amino-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid benzyl ester (**61**):

[0187] To 4-chloro-2-fluoro-phenylamine (**60**, 6.30 mL, 57.0 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL), cooled with dry ice/acetone bath under an atmosphere of nitrogen, n-butyllithium (2.50 M in hexane, 24.4 mL) was added slowly. After 20 minutes, 1,2-Bis-(chloro-dimethyl-silanyl)-ethane (12.9 g, 60.0 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (40.0 mL) was added slowly to the reaction. After 1 hour, n-butyllithium (2.50 M in hexane, 25.0 mL) was added slowly to the reaction. The reaction was stirred at -78 °C for 20 minutes and then allowed to warm to room temperature over 60 minutes. The

reaction was cooled to -78 °C, followed by addition of n-butyllithium (2.50 M in hexane, 26.0 mL) slowly. After 80 minutes, benzyl chloroformate (10.0 mL, 70.0 mmol) was added to the reaction. The reaction mixture was stirred at -78 °C overnight followed by addition of water (80 mL) and concentrated hydrochloric acid (25 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature for 2 hours. The organic layer was separated. The aqueous layer was basified with potassium carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The desired compound was isolated by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane 20%) to give a colorless oil (**61**, 12.5 g, 78.3%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 280.0.

Step 2 – Preparation of 6-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid benzyl ester (**62**):

[0188] To 3-amino-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid benzyl ester (**61**, 1.20 g, 4.3 mmol) in methylene chloride (28 mL) was added pyridine (0.52 mL, 6.4 mmol) and propane-1-sulfonyl chloride (**51**, 0.685 g, 4.8 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight, then poured into water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The desired compound was isolated with silica gel column chromatography to give a colorless oil (**62**, 960 mg, 58.0%). MS(ESI) $[M-H^+]^-$ = 384.1.

Step 3 – Preparation of 6-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**63**):

[0189] To 6-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid benzyl ester (**62**, 6.00 g, 15.6 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added 1.0 M aqueous potassium hydroxide (100 mL). The reaction was heated to reflux overnight. The reaction was poured into water, acidified to pH 2 with 1 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic portion was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give a white solid (**63**, 3.95 g, 85.8%).

Step 4 – Preparation of 2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**64**):

[0190] To 6-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**63**, 0.69 g, 2.3 mmol) in methanol (10 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (200 mg). The reaction was stirred under hydrogen at 50 psi for 2 hours. The reaction was filtered and concentrated to give the desired compound. MS(ESI) $[M-H^+]^-$=260.1.

Step 5 – Preparation of 2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (**65**):

[0191] To a 2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid (**64**, 5.05 g, 0.0193 mol) in methylene chloride (100 mL) was added N,N-dimethylformamide (0.075 mL, 0.97 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was cooled with ice/water, followed by slow addition of Oxalyl chloride (2.00 M of in methylene chloride, 10.8 mL, 21.6 mmol). The reaction mixture was stirred at

room temperature for 3.0 hours. The reaction was cooled with ice/water, followed by addition of methanol (36.0 mL, 0.89 mol) slowly. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrate and purified with silica gel column chromatography eluting with 30% ethyl acetate in hexane to give a crude white solid 4.0g.

Step 6 – Preparation of Propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-hydroxymethyl-phenyl)-amide (**66**):

[0192] To 2-fluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (**65**, 3.80 g, 13.8 mmol) in tetrahydrofuran (133 mL) was added lithium tetrahydroaluminate (1.00 M in tetrahydrofuran, 20.0 mL, 20.0 mmol) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 8 hours, followed by addition of 10 g of $NaSO_4 \cdot 10H_2O$. After 12 hours, the reaction was filtered, concentrated and purified with silica gel column chromatography eluting with 5% methanol in methylene chloride to give a white solid (**66**, 3.0 g, 87.9%).

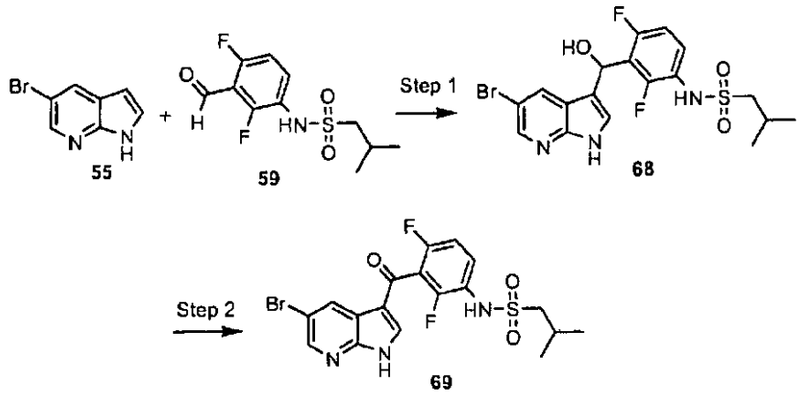
Step 7 – Preparation of propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-formyl-phenyl)-amide (**67**):

[0193] To propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-hydroxymethyl-phenyl)-amide (**66**, 0.20 g, 0.81 mmol) in tetrahydrofuran (5.0 mL) was added Dess-Martin periodinane (0.377 g, 0.89 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes, then poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography eluting with 20% ethyl acetate in hexane to give a white solid (**67**, 100 mg, 50.0%). MS(ESI) $[M\text{-}H^+]^+ = 244.1$.

Example 10: Synthesis of 2-methyl-propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide 69.

[0194] 2-Methyl-propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **69** was synthesized in two steps from 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **55** as shown in Scheme 10.

Scheme 10



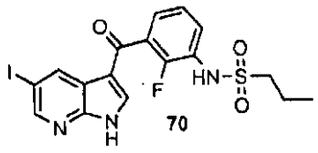
Step 1 – Preparation of 2-methyl-propane-1-sulfonic acid {3-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-hydroxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide **(68)**:

[0195] In a reaction vial, 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**55**, 287 mg, 1.46 mmol), 2-methyl-propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide (**59**, 445 mg, 1.60 mmol) and potassium hydroxide (246 mg, 4.38 mmol) are combined with 7 mL of methanol and stirred at room temperature overnight. The reaction was combined with ethyl acetate and aqueous saturated sodium chloride, and extracted. The organic layer was washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum. The residue was treated with 75 mL of acetonitrile:water 4:1 with 5% trifluoroacetic acid and stirred overnight at room temperature. The reaction was combined with ethyl acetate and aqueous saturated sodium chloride, and extracted. The organic layer was washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum to provide the desired compound (**68**, 618 mg).

Step 2 – Preparation of 2-methyl-propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **(69)**:

[0196] In a round bottom flask, 2-methyl-propane-1-sulfonic acid {3-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-hydroxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**68**, 618 mg, 1.30 mmol) was dissolved in 20 mL of tetrahydrofuran, and Dess-Martin periodinane (555 mg, 1.31 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium bicarbonate, water, and brine, then dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The resulting material was purified by silica gel column chromatography, eluting with dichloromethane and methanol. Appropriate fractions were collected and concentrated under vacuum to provide the desired compound (**69**, 257 mg). MS(ESI)$[M-H^+]^-$ = 469.9, 471.9.

[0197] Propane-1-sulfonic acid [2-fluoro-3-(5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide 70



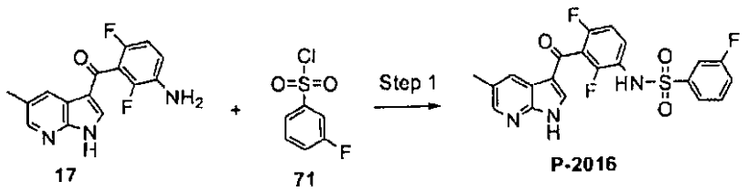
70

was prepared similarly to the protocol of Scheme 10, replacing 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **55** with 5-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **24** and 2-methyl-propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide **59** with propane-1-sulfonic acid (2-fluoro-3-formyl-phenyl)-amide **67** in step 1.

Example 11: Synthesis of N-[2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide P-2016.

[0198] N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide **P-2016** was synthesized in one step from (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **17** as shown in Scheme 11.

Scheme 11



17 71 P-2016

*Step 1 -Preparation of N-[2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2016**):*

[0199] To (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (**17**, 20 mg, 0.07 mmol) in 0.5 mL of tetrahydrofuran and pyridine (50 µL, 0.62 mmol), 4-fluoro-benzenesulfonyl chloride (**71**, 20.4 mg, 0.105 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated under vacuum and the crude dry material was dissolved in 0.5 mL of dimethylsulfoxide and purified by reverse phase HPLC, eluting with 0.1% trifluoroacetic acid in water and 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile, 20-100% acetonitrile over 40 minutes at 20 mL per minute. Appropriate fractions were combined and the solvent removed under reduced pressure to provide the desired compound. MS(ESI)$[M+H^+]^+$ = 445.9.

[0200] Additional compounds were prepared similarly to the protocol of Scheme 11, where optimal reaction conditions may have varied in terms of time and temperature of the reaction, and in chromatography conditions for purification of the desired compounds. The reactions were performed

optionally replacing (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone **17** with 5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl), 5-chloro, 5-cyano, 5-methoxy, 4-methoxy, 4-cyano, or 4-chloro (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (prepared as described in Example 1) and/or replacing 4-fluoro-benzenesulfonyl chloride **71** with an appropriate sulfonyl chloride. The following compounds were prepared by this procedure:

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2003**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2009**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2010**),

N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2011**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2014**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2015**),

N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2017**),

N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2018**),

N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2019**),

N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2021**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2022**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2023**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2024**),

N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2029**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2031**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2033**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2037**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2039**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2045**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2051**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2052**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2054**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2056**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),

Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2072**),

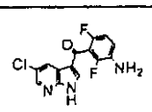
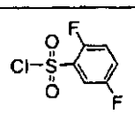
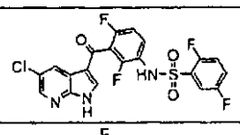
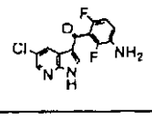
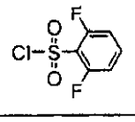
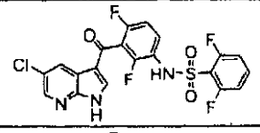
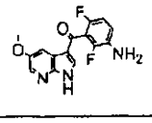
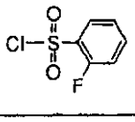
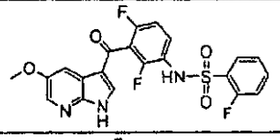
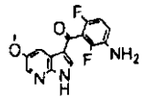
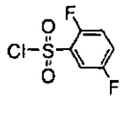
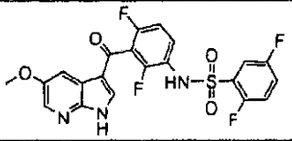
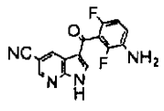
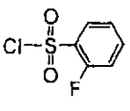
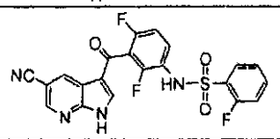
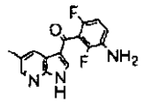
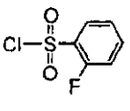
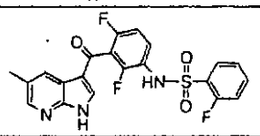
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2073**),

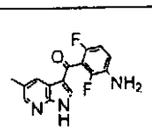
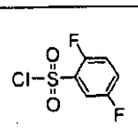
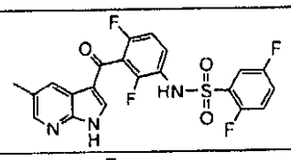
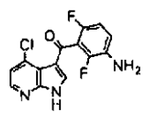
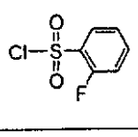
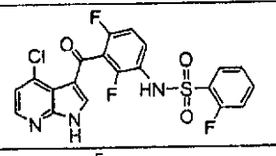
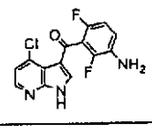
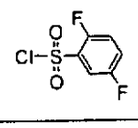
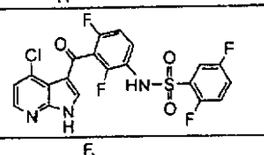
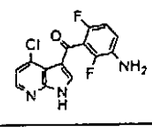
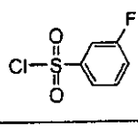
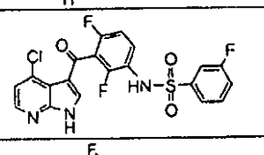
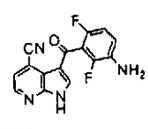
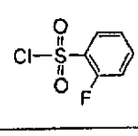
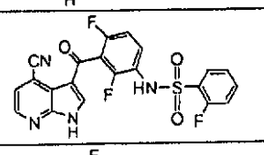
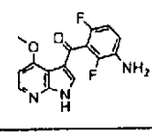
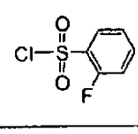
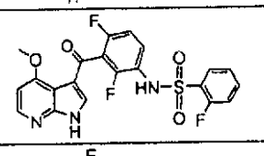
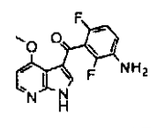
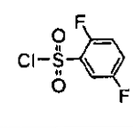
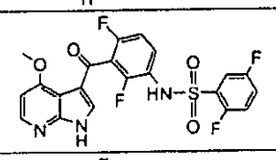
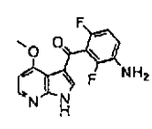
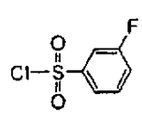
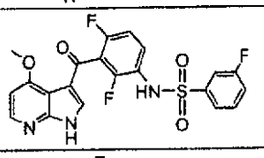
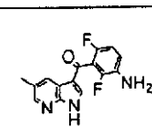
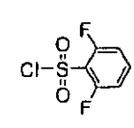
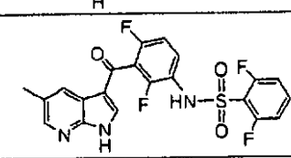
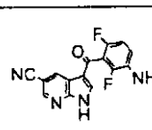
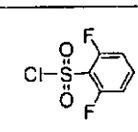
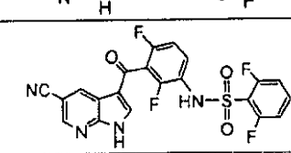
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2074**),

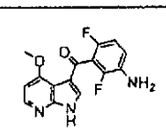
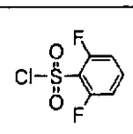
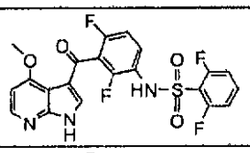
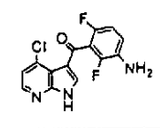
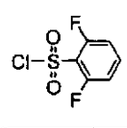
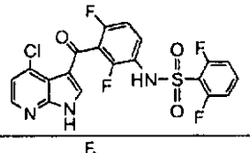
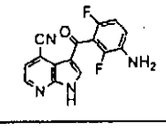
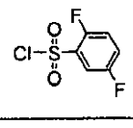
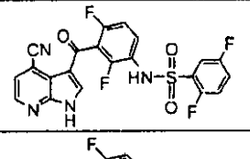
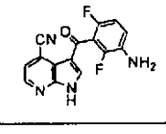
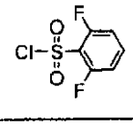
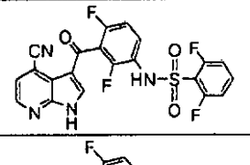
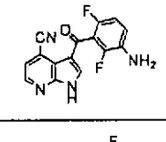
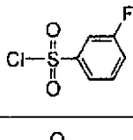
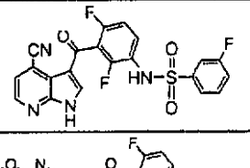
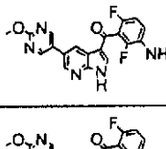
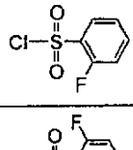
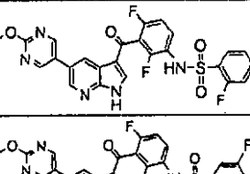
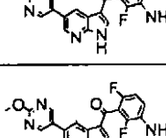
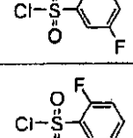
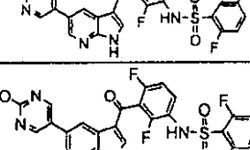
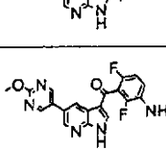
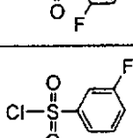
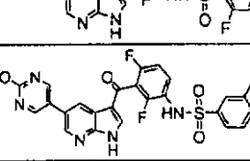
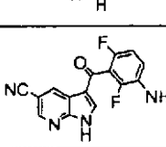
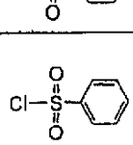
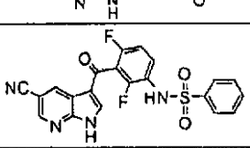
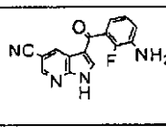
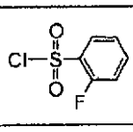
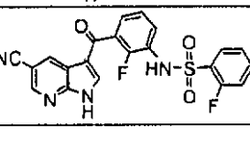
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**), and

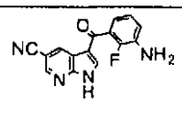
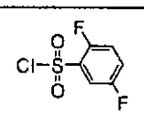
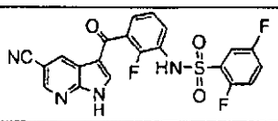
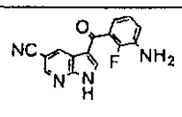
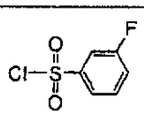
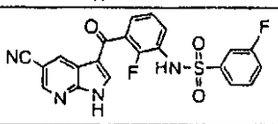
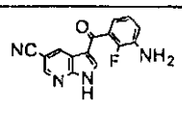
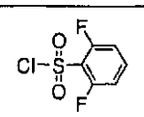
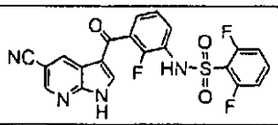
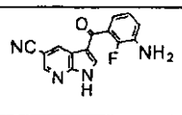
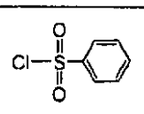
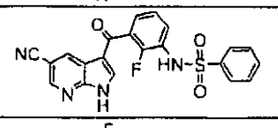
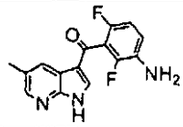
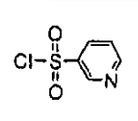
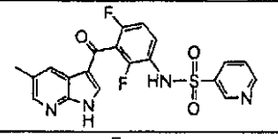
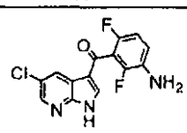
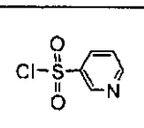
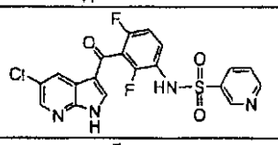
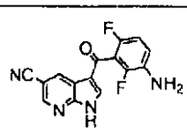
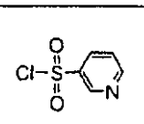
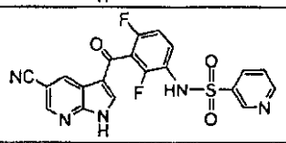
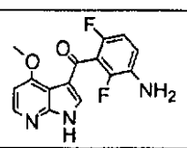
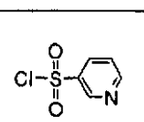
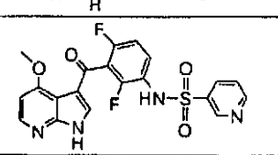
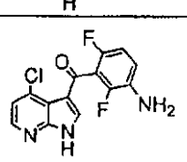
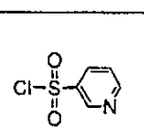
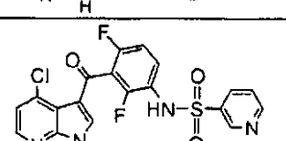
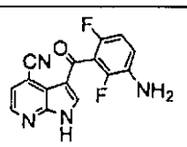
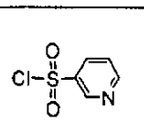
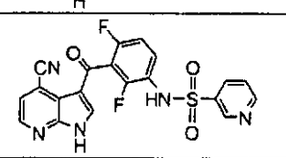
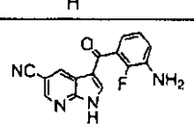
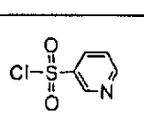
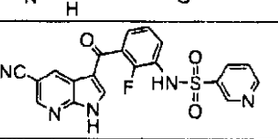
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**).

The following table indicates the 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (column 2) and sulfonyl chloride (column 3) used to afford the desired compound (column 4). The compound number is provided in column 1, and the observed mass is in column 5.

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2002				483.9
P-2003				483.9
P-2009				461.9
P-2010				479.9
P-2011				457.1
P-2014				445.9

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2015				463.9
P-2017				465.9
P-2018				483.9
P-2019				465.9
P-2020				457.1
P-2021				461.9
P-2022				479.9
P-2023				461.9
P-2024				463.9
P-2029				474.7

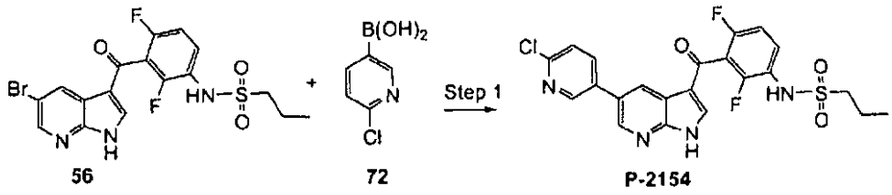
	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2031				479.9
P-2033				483.9
P-2036				475.1
P-2037				474.7
P-2039				457.1
P-2041				539.9
P-2042				558.0
P-2043				558.0
P-2045				539.9
P-2046				437.5
P-2051				439.1

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2052				457.1
P-2053				438.7
P-2054				457.7
P-2056				420.9
P-2069				429.1
P-2071				448.8
P-2072				439.9
P-2073				445.1
P-2074				448.7
P-2077				439.9
P-2086				421.9

Example 12: Synthesis of propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide P-2154.

[0201] Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide **P-2154** was synthesized in one step from propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **56** as shown in Scheme 12.

Scheme 12



*Step 1 -Preparation of propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**):*

[0202] Propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**56**, 10 mg, 0.022 mmol) was weighed into a 5 mL microwave vial and combined with 6-chloro-pyridine-3-boronic acid (**72**, 4.4 mg, 0.028 mmol), followed by the addition of 600 µL of acetonitrile and 500 µL of 1M potassium carbonate and a spatula tip (≈1mg) of [1,1''-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II). The reaction mixture was irradiated in a microwave at 160 °C for 5 minutes. The solution was neutralized with 100 µL of acetic acid and all material was transferred to a 4 mL vial and the solvents were removed under vacuum. The crude material was dissolved in 400 µL of dimtheylsulfoxide and purified by reverse phase HPLC, eluting with 0.1% trifluoroacetic acid in water and 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile, 20-100% acetonitrile over 16 minutes at 6 mL per minute. Appropriate fractions were combined and the solvent removed under reduced pressure to provide the desired compound. MS(ESI)$[M+H^+]^+$ = 491.1.

[0203] Additional compounds were prepared similarly to the protocol of Scheme 12, where optimal reaction conditions may have varied in terms of time and temperature of the reaction, or alternatively, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) was used as a catalyst, and in chromatography conditions for purification of the desired compounds. The reactions were performed optionally substituting 6-chloro-pyridine-3-boronic acid **72** with an appropriate boronic acid and/or propane-1-sulfonic acid [3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide **56** with an appropriate 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine derivative. The following compounds were prepared by this procedure:

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),
N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),
Propane-1-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2162**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2164**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),
N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2169**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2172**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2184**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2194**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2199**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide (**P-2220**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2229**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2231**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2234**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),

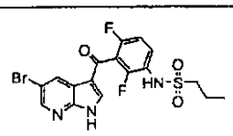
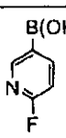
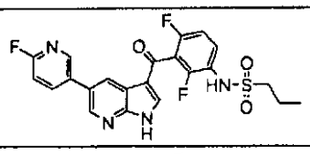
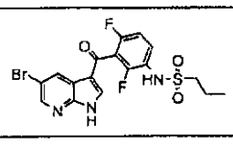
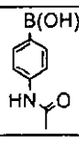
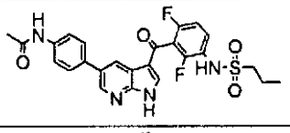
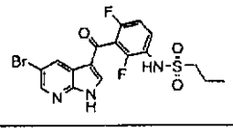
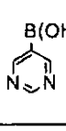
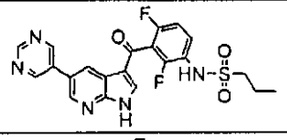
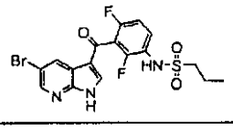
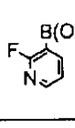
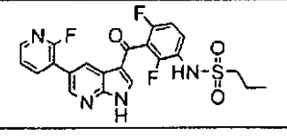
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),

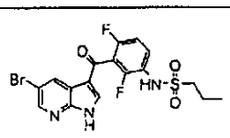
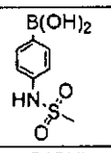
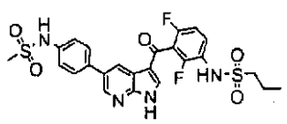
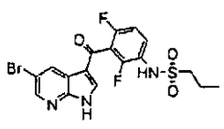
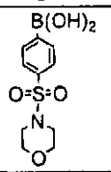
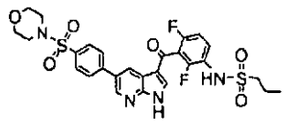
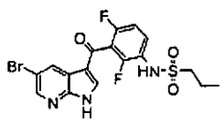
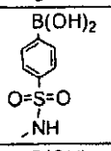
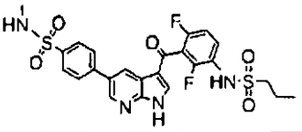
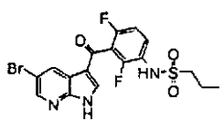
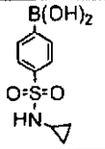
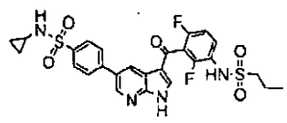
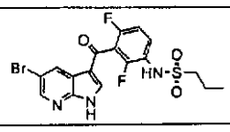
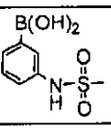
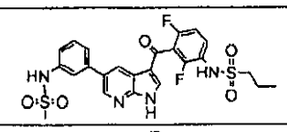
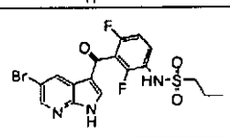
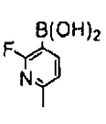
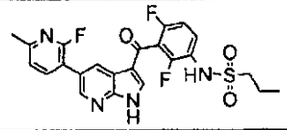
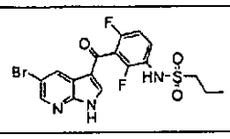
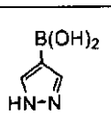
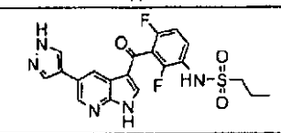
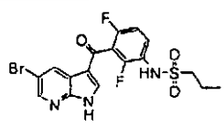
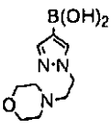
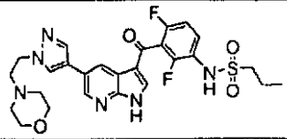
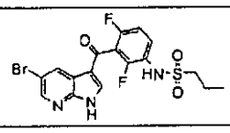
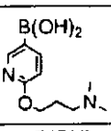
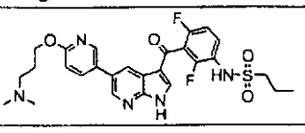
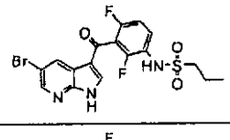
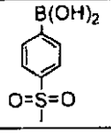
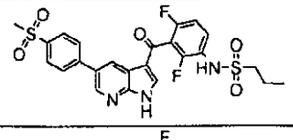
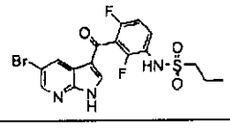
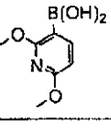
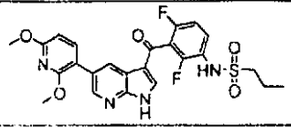
2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**),

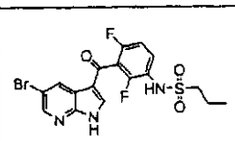
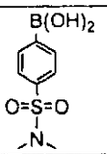
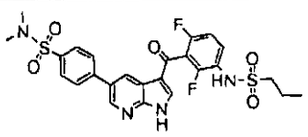
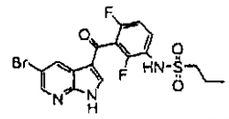
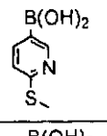
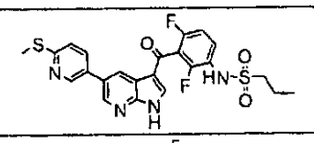
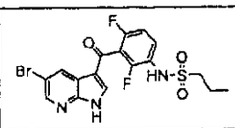
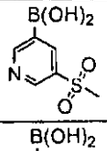
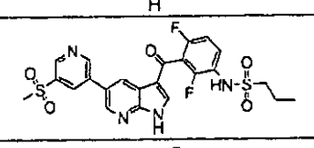
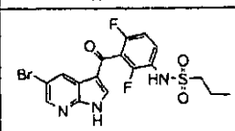
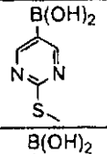
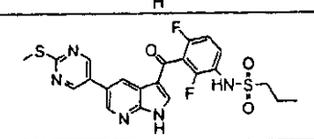
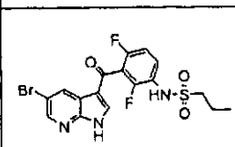
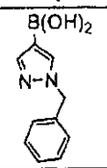
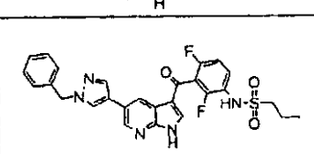
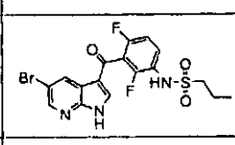
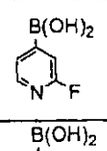
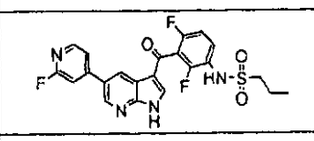
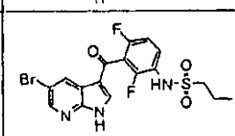
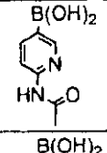
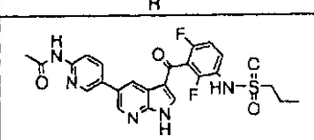
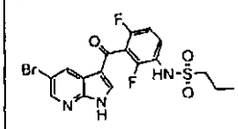
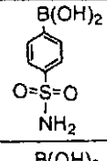
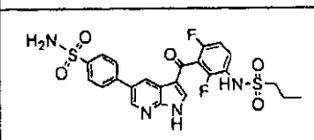
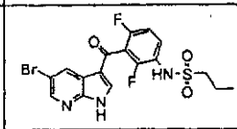
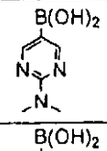
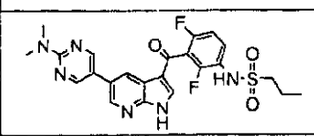
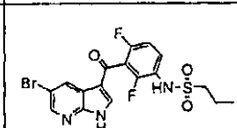
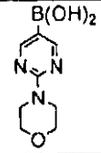
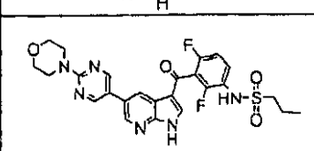
Propane-1-sulfonic acid {2-fluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2407**), and

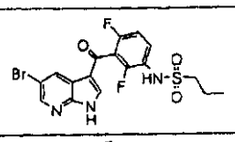
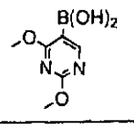
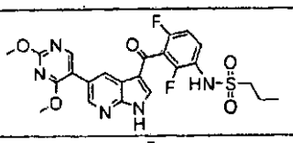
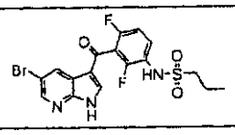
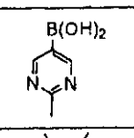
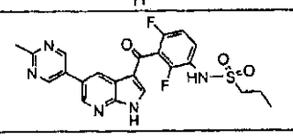
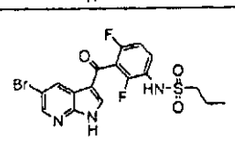
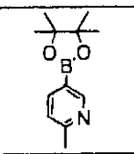
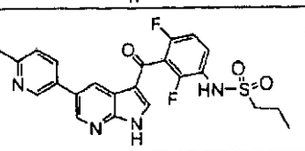
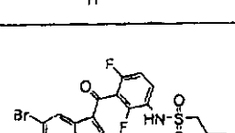
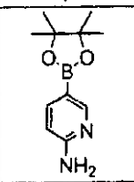
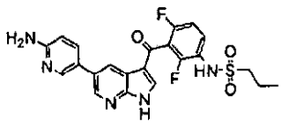
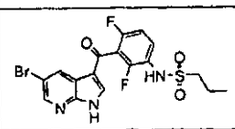
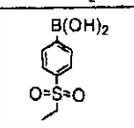
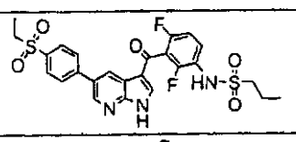
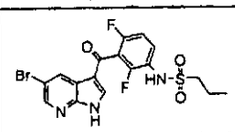
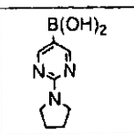
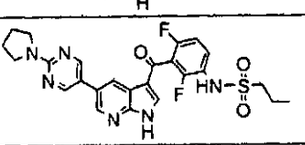
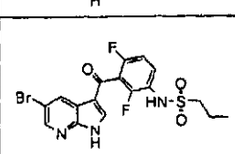
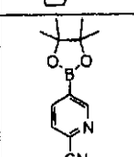
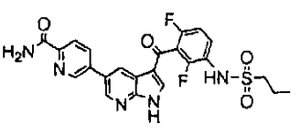
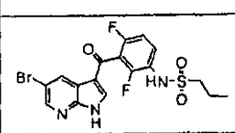
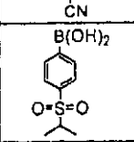
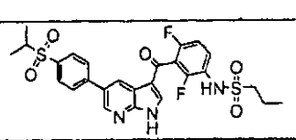
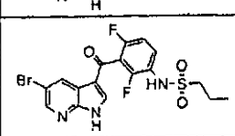
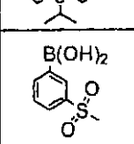
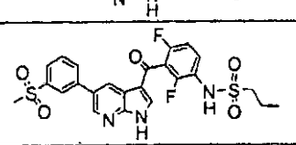
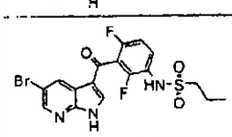
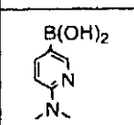
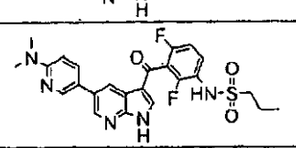
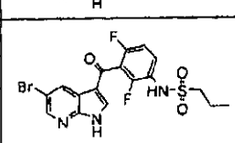
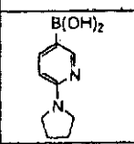
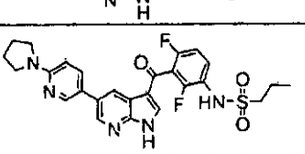
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (**P-2408**).

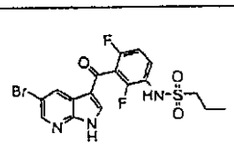
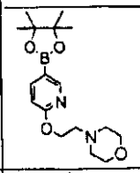
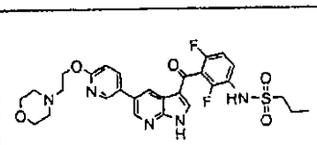
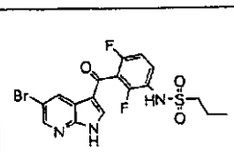
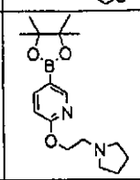
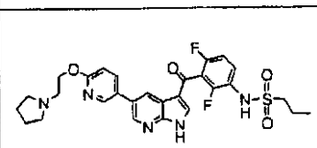
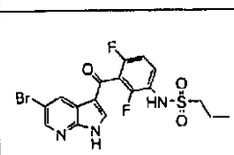
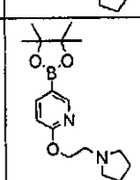
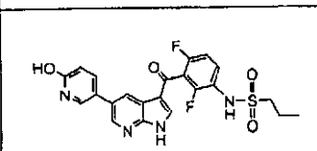
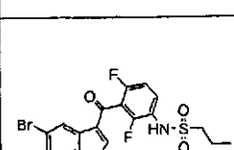
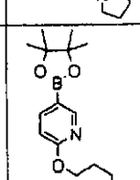
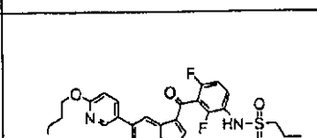
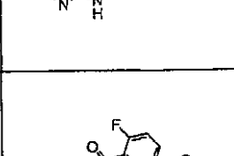
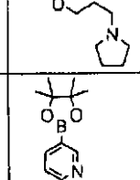
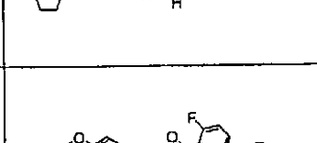
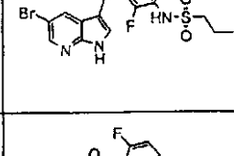
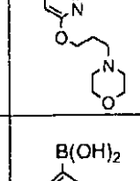
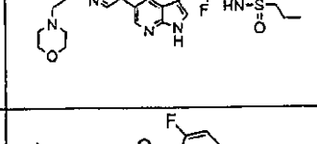
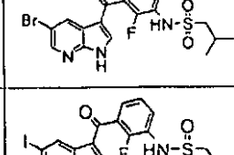
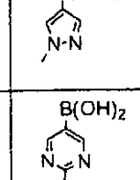
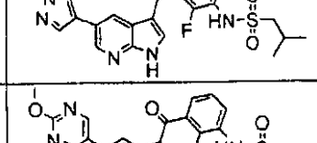
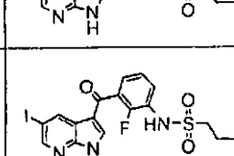
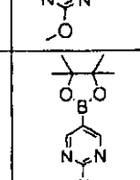
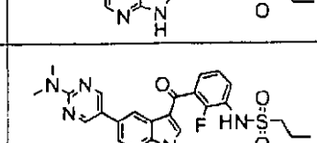
The following table indicates the 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (column 2) and boronic acid (column 3) used to afford the desired compound (column 4). The compound number is provided in column 1, and the observed mass is in column 5.

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Boronic acid	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2155				475.1
P-2161				513.1
P-2162				458.3
P-2164				475.1

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Boronic acid	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2165				549.1
P-2166				605.2
P-2167				549.1
P-2168				575.2
P-2169				549.1
P-2172				
P-2174				446.0
P-2177				459.0
P-2178				458.2
P-2183				533.9
P-2184				517.1

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Boronic acid	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2185				563.2
P-2187				503.1
P-2188				535.1
P-2189				503.9
P-2190				536.3
P-2192				475.1
P-2193				514.3
P-2194				535.1
P-2196				501.1
P-2197				543.1

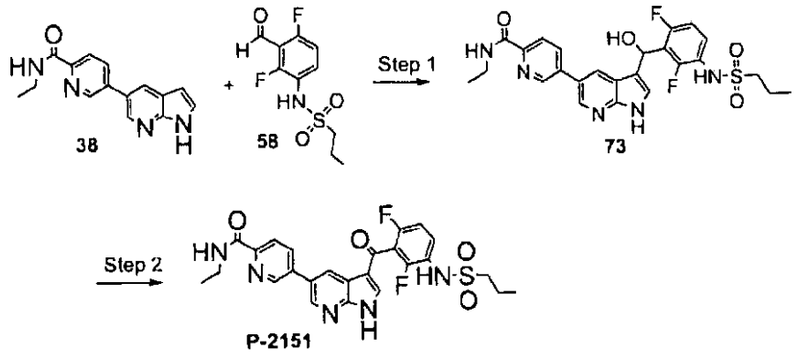
	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Boronic acid	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2199				517.9
P-2211				472.0
P-2213				471.0
P-2214				472.5
P-2218				546.5 $[M-H^+]^-$
P-2219				527.7
P-2220				500.2
P-2223				562.3
P-2228				532.3 $[M-H^+]^-$
P-2229				500.4
P-2231				526.4

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Boronic acid	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2232				586.1
P-2233				570.5
P-2234				473.1
P-2235				584.1
P-2236				600.1
P-2299				
P-2407				470.1
P-2408				483.6

Example 13: Synthesis of 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide P-2151.

[0204] 5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide **P-2151** was synthesized in two steps from 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide **38** as shown in Scheme 13.

Scheme 13



Step 1 - Preparation of 5-(3-{[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-hydroxy-methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (73):

[0205] In a round bottom flask, 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**38**, 71 mg, 0.27 mmol), propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide (**58**, 84.2 mg, 0.32 mmol) and potassium hydroxide (44.9 mg, 0.80 mmol) were combined with 1.1 mL of methanol. The reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction solution was neutralized with 0.1 N hydrochloric acid, then extracted 3x with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to provide the desired compound (**73**, 55 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 530.1.

*Step 2 - Preparation of 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**):*

[0206] To 5-(3-{[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-hydroxy-methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**73**, 50 mg, 0.094 mmol) dissolved in 0.76 mL of tetrahydrofuran, Dess-Martin periodinane (48 mg, 0.113 mmol) was added, followed by 1 mL of dimethylformamide. The reaction was allowed to stir at room temperature for 1 hour, then quenched with water and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate concentrated under vacuum.

The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to provide the desired compound (**P-2151**, 30.6 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 528.2$.

[0207] Additional compounds were prepared similarly to the protocol of Scheme 13, where optimal reaction conditions may have varied in terms of time and temperature of the reaction, and in chromatography conditions for purification of the desired compounds. The reactions were performed optionally substituting 5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide **38** with an appropriate 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine and/or propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide **58** with an appropriate aldehyde in step 1. The following compounds were prepared by this procedure:

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),

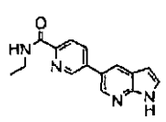
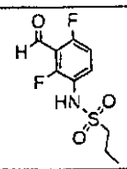
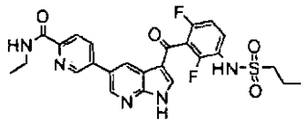
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),

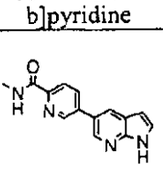
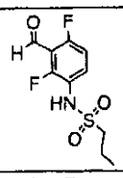
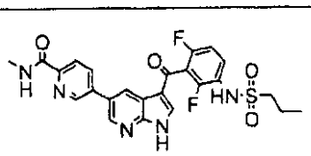
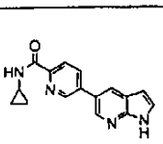
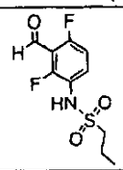
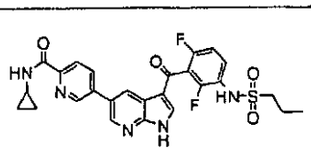
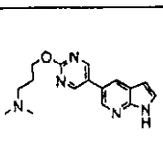
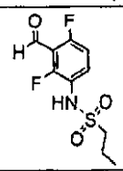
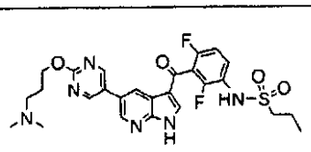
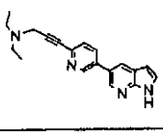
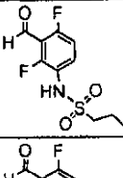
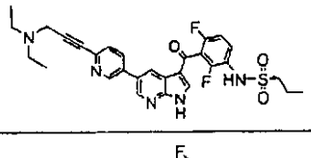
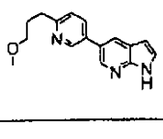
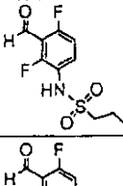
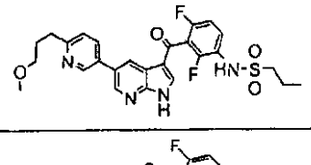
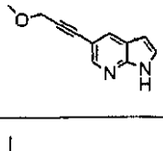
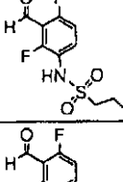
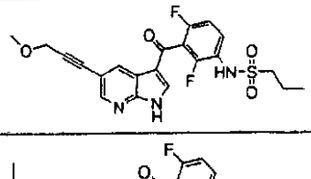
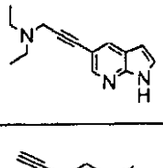
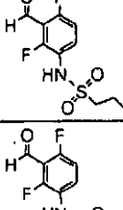
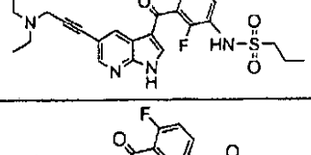
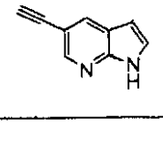
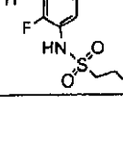
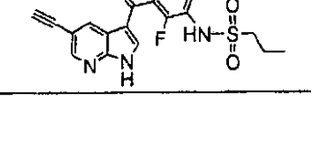
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2241**), and

Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**).

The following table indicates the 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (column 2) and aldehyde (column 3) used to afford the desired compound (column 4). The compound number is provided in column 1, and the observed mass is in column 5.

	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Aldehyde	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2151				528.2

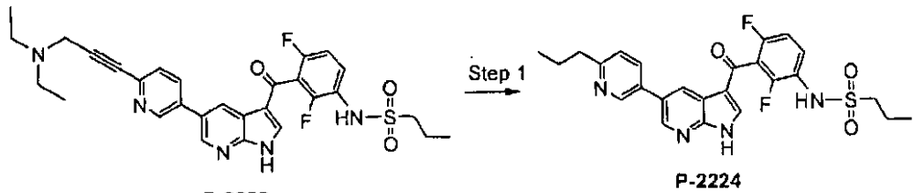
	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	Aldehyde	Compound	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observed
P-2180				512.1 ($[M-H^+]^-$)
P-2181				538.1 ($[M-H^+]^-$)
P-2203				559.1
P-2222				566.7
P-2226				529.6
P-2239				448.1
P-2241				489.3
P-2260				404.2

Example 14: Synthesis of propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide P-2224.

[0208] Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide **P-2224** was synthesized in one step from propane-1-sulfonic

acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide **P-2222** as shown in Scheme 14.

Scheme 14



P-2222 **P-2224**

Step 1 - Preparation of propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (P-2224):

[0209] Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**, 20.3 mg, 0.0359 mmol) was dissolved in 0.14 mL of methanol. Platinum dioxide (0.81 mg, 0.0036 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 1 hour. The mixture was filtered through a bed of celite and the filtrate was concentrated. The crude material was purified by flash silica gel chromatography, eluting with a gradient of 15% methanol in dichloromethane to 1% methanol in dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated to provide the desired compound as a solid. MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 499.4$.

Example 15: Compound properties.

[0210] While the inhibitory activity of the compounds on any Raf kinase is important to their activity in treating of disease, the compounds described herein show favorable properties that provide advantages as a pharmaceutical as well. In addition to demonstrating kinase inhibitory activity against each of B-Raf, c-Raf-1 and B-Raf V600E in either biochemical or cell based assays, compounds may show favorable solubility, favorable pharmacokinetic properties, and low Cyp inhibition. The compounds are assessed in the following assays or similar assays available to one skilled in the art.

[0211] Assays for biochemical and cell based activity are known in the art, for example, as described in PCT publication WO 2007/002433, the disclosure of which is hereby incorporated by reference as it relates to such assays. For example, the biochemical activity IC_{50} values are determined with respect to inhibition of A-Raf kinase activity, B-Raf kinase activity, c-Raf-1 kinase activity, or B-Raf V600E kinase activity, where inhibition of phosphorylation of a peptide substrate is measured as a function of compound concentration. Compounds to be tested are diluted in dimethyl sulfoxide to a concentration of 0.1 mM. These are serially diluted 15 µL into 30 µL of dimethyl

sulfoxide seven times in 96 well plates for a total of 8 dilution points, and for each dilution point 1 µL is added to a well of an assay plate. Plates are prepared such that each well in a 384 well plate contains 1 µL of compound in 10 µL volume with 0.1 ng Raf enzyme (i.e. any of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 or B-Raf V600E, Upstate Biotechnology or prepared by methods known to one of skill in the art), 50 mM HEPES, pH 7.0, 50 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 1 mM $MnCl_2$, 0.01% Tween-20, 1 mM DTT, and 100 nM biotin-MEK1 as substrate. The reaction is started with addition of 10 µL of 200 µM ATP (i.e. final 100 µM ATP). After incubation of the kinase reaction for 45 minutes at room temperature, 5 µL/well of Stop Solution is added (25 mM Hepes pH 7.5, 100 mM EDTA, 0.01% BSA with donor beads (Streptavidin coated beads, Perkin Elmer), acceptor beads (Protein A coated, Perkin Elmer), and anti phosphor MEK1/2 antibody (CellSignal), each at final concentration 10 µg/mL). The plates are incubated for 3 hours at room temperature and read on Envision reader (Perkin Elmer). Phosphorylation of Mek1 results in binding of the anti-phosphor-MEK1/2antibody and association of the donor and acceptor beads such that signal correlates with kinase activity. The signal vs. compound concentration is used to determine the IC_{50}.

[0212] Compounds are assessed in a variety of cell based assays. For example human cell lines with B-Raf V600E mutation (A375 melanoma, SKMEL3 melanoma, and COLO205 colon adenocarcinoma), as well as tumorigenic cell lines with wild-type B-RAF (SW620 colon adenocarcinoma) or with Ras mutations (SKMEL2 melanoma and IPC298 melanoma). Similar assays may be used to assess additional tumorigenic cell lines with Ras mutations, including, but not limited to, M202, M207, M243, M244, M296, S117, HCT116, HCT15, DLD1, MiaPaCa, A549, NCI-H23, NCI-H460, HOP62, MDA-MB231, Hs-578T, HL60, MOLT-4, and CCRF-CEM.

[0213] On day 1, cells are counted, then centrifuged in a conical tube for 5 minutes at 1000 rpm. The supernatant is removed and cells are re-suspended as follows:

SW620 (ATCC catalog # CCL-27): resuspend in Leibovitz's L-15 medium, 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

A375 (ATCC catalog # CRL-1619): resuspend in Dulbecco's modified Eagle's medium, 4 mM L-glutamine, 4.5 g/L D-glucose, 10% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

COLO205 (ATCC catalog # CCL-222): resuspend in RPMI 1640, 2 mM L-glutamine, 1.5 g/L sodium bicarbonate, 4.5 g/L D-glucose, 10 mM HEPES, 1.0 mM sodium pyruvate, 10% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

SKMEL2 (ATCC catalog # HTB-68): resuspend in Minimum Eagle essential medium, 2 mM L-glutamine, 1.5 g/L sodium bicarbonate, 0.1 mM non-essential amino acids, 1.0 mM sodium pyruvate, 10% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

SKMEL3 (ATCC catalog # HTB-69): resuspend in McCoy's 5A medium, 1.5 mM L-glutamine, 15% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

IPC298 (DSMZ catalog # ACC 251): resuspend in RPMI 1640, 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum to 6 X 10^4 cells/mL.

[0214] The cells are plated, 50 µL in each well of a 96-well dish (Corning 3610) and incubated at 37 °C in 5% CO_2 overnight, cells plated to a final concentration of cells as follows:

SW620: 5,000 cells per well.

A375: 2,000 cells per well.

COLO205: 2,000 cells per well.

SKMEL2: 2,000 cells per well.

SKMEL3: 3,000 cells per well.

IPC298: 2,000 cells per well.

[0215] On day 2, compound at a maximum concentration of 5 mM is serially diluted 1:3 for a total of 8 point titration with DMSO as a control. A 1 µL aliquot of each dilution point and control is added to 249 µL growth media and 50 µL is added to a well containing cells, providing 10 µM compound at the maximum concentration point. The cells are incubated for 3 days at 37 °C in 5% CO_2.

[0216] On day 5, ATPlite 1 step Luminescence Assay System (Perkin Elmer # 6016739) is brought to room temperature along with the cell cultures. ATPlite is added 25 µL to each well, shake for 2 minutes, and the cells are incubated at room temperature for 10 minutes, then luminescence is read on Safire reader. The measured luminescence correlates directly with cell number, such that the reading as a function of compound concentration is used to determine the IC_{50} value.

[0217] It is understood that the results of these assays may vary as assay conditions are varied. Inhibition levels determined under the conditions described herein represent a relative activity for the compounds tested under the specific conditions employed. The cell based assays are likely to show variability due to the complexity of the system and the sensitivity thereof to any changes in the assay conditions. As such, some level of inhibition in the cell based assays is indicative of the compounds having some inhibitory activity for those cells, whereas lack of inhibition below the threshold of the highest concentration tested does not necessarily indicate that the compound has no inhibitory activity on the cells, only that under the conditions tested, no inhibition is observed. Results for compounds that are tested and show substantially no inhibition below the highest tested concentration are represented as "-" in the tables below. In some instances, the compounds were not tested in all of the

assays, or assay results were not valid, as indicated by NA in the tables below.

[0218] The following table provides data indicating the A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E and c-Raf-1 biochemical inhibitory activity for compounds as described herein:

Compound number	Biochemical Inhibition IC_{50} (μM)			
	A-Raf	B-Raf	B-Raf V600E	c-RAf-1
P-2002	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2003	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.01
P-2009	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA
P-2010	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2011	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA
P-2014	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA
P-2015	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2016	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA
P-2017	< 0.01	< 0.1	< 0.01	NA
P-2018	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA
P-2019	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NA
P-2020	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2021	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.01
P-2022	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2023	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2024	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.01
P-2029	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2031	NA	< 1	< 0.1	< 0.1
P-2033	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2036	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2037	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2039	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2041	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2042	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2043	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2045	NA	< 0.01	< 0.1	< 0.01
P-2046	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2051	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.1
P-2052	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2053	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2054	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.1
P-2056	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2069	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2071	< 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2072	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2073	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.01
P-2074	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2077	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2086	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2151	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2154	NA	< 0.01	< 0.1	< 0.01
P-2155	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2161	NA	NA	< 0.01	NA
P-2162	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.01

P-2165	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2166	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2167	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2168	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2172	NA	< 0.1	< 0.1	NA
P-2174	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2177	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2178	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2180	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2181	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2183	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2184	NA	< 0.1	< 0.1	NA
P-2185	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2187	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2188	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2189	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2190	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2192	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2193	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2194	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2196	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2197	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2199	NA	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2203	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2211	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2213	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2214	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2218	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.1
P-2219	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.1
P-2220	< 0.01	< 0.1	< 0.1	< 0.1
P-2222	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2223	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2224	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2226	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.1
P-2228	NA	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2229	NA	< 0.1	< 0.1	< 0.1
P-2231	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.1
P-2232	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2233	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2234	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2235	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2236	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2239	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2260	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
P-2299	NA	< 0.01	< 0.01	NA
P-2407	< 0.01	< 0.1	< 0.01	< 0.01
P-2408	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.1

[0219] The following table provides data indicating the SW620, A375, COLO205, SK-MEL-2,

SK-MEL-3, and IPC298 cell growth inhibitory activity for compounds as described herein:

Compound number	Cell Inhibition IC_{50} (μM)					
	SW620	A375	COLO 205	SKMEL2	SKMEL3	IPC298
P-2002	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2003	NA	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2009	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2010	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2011	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2014	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2015	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2016	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2017	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2018	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2019	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2020	-	< 5	NA	-	NA	NA
P-2021	-	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2022	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2023	NA	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2024	NA	< 5	< 5	NA	NA	NA
P-2029	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2031	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2033	-	< 5	< 10	-	NA	NA
P-2036	-	< 5	< 1	-	NA	NA
P-2037	-	< 5	NA	-	NA	NA
P-2039	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2041	-	< 1	< 1	NA	< 1	< 1
P-2042	-	< 1	< 0.1	NA	< 1	< 1
P-2043	-	< 5	< 1	NA	NA	NA
P-2045	-	< 5	< 1	NA	< 5	NA
P-2046	< 5	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2051	-	< 1	NA	-	NA	NA
P-2052	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2053	-	< 5	< 1	-	NA	NA
P-2054	-	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2056	< 5	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2069	NA	< 5	< 1	NA	NA	NA
P-2071	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2072	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2073	-	< 10	< 10	-	NA	NA
P-2074	-	< 5	< 10	-	NA	NA
P-2077	-	< 10	NA	-	NA	NA
P-2086	-	< 10	NA	-	NA	NA
P-2151	NA	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2154	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2155	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2161	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2162	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2165	< 10	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2166	< 10	< 1	< 0.1	< 5	NA	NA
P-2167	< 10	< 1	< 0.1	< 5	NA	NA

P-2168	< 5	< 1	< 0.1	< 5	NA	NA
P-2172	< 10	< 1	< 1	< 5	NA	NA
P-2174	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2177	< 20	< 1	< 0.1	<10	NA	NA
P-2178	-	< 0.1	< 0.1	< 5	NA	NA
P-2180	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2181	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2183	< 20	< 0.1	< 0.1	-	NA	NA
P-2184	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2185	-	< 0.1	< 0.1	-	NA	NA
P-2187	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2188	NA	< 10	NA	NA	NA	NA
P-2189	-	< 1	< 1	< 10	NA	< 10
P-2190	< 10	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2192	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2193	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2194	NA	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2196	-	< 1	< 1	-	< 1	< 10
P-2197	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2199	NA	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2203	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2211	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2213	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2214	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2218	< 20	< 0.1	< 0.1	-	NA	NA
P-2219	-	< 0.1	< 0.1	-	< 5	NA
P-2220	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2222	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2224	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2226	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2228	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2229	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2231	< 5	< 0.1	< 1	NA	NA	NA
P-2232	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2233	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2234	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2235	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2236	-	< 0.1	< 0.1	NA	NA	NA
P-2239	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2260	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2299	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2407	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2408	NA	< 0.1	< 1	NA	NA	NA

[0220] Compounds also demonstrate in vivo activity in a xenograft mouse model for Colo205. Female nu/nu mice are implanted with Colo-205 trocar fragments from donor mice, sub-cutaneous and high in the axilla. Tumor growth is monitored to approximately 100 mg size, and mice are distributed to treatment groups such that the mean tumor burden within a group is within 10% of the

overall mean tumor burden. Mice are treated with vehicle control, positive control or compound (8 mice per group) in 5% DMSO and 95% CMC (1%), with compound dosed at 10 mg/kg daily for fourteen days. Mice are observed daily, with tumor burden and body weights measured twice a week. Animals with tumor burden above 1500-2000 mg and any animals in moribund condition are euthanized. The average tumor growth of vehicle control group mice is compared to the average tumor growth of the test compound mice. Percent tumor growth inhibition is calculated as 100 x [(tumor growth control-tumor growth test compound) / tumor growth control].

[0221] The following table provides data indicating the percent tumor growth inhibition for compounds as described herein in the Colo205 xenograft mouse model:

Compound number	% Tumor growth inhibition
P-2011	72
P-2015	67
P-2021	35
P-2046	70
P-2056	66
P-2069	29
P-2071	59
P-2162	17
P-2178	0
P-2196	71
P-2211	0
P-2219	39
P-2232	54
P-2239	4
P-2260	79

[0222] As an indication of relative solubility, the turbidity of compounds in aqueous solutions is assessed. To assess possible compound properties in different physiological compartments, such as stomach, intestine, and blood, a series of aqueous buffers with varying pH is used. Thus each compound is diluted into four different physiologically relevant buffers and solution turbidity is measured by spectrophotometry. The concentration of compound that demonstrates turbidity by forming enough insoluble suspension to raise the average optical density above 0.01 at three wavelengths (490, 535, and 650 nm) is used to define the limit of the compound solubility in that buffer.

[0223] Compounds are dissolved at a concentration of 25 mM in dimethyl sulfoxide, then serially diluted 1:1 into a 96 well plate, diluting 10 times in pure dimethyl sulfoxide, with the final well of each row a dimethyl sulfoxide blank. In an assay plate, 99 μL of appropriate buffer is added to each

well, and 1 µL of each sample dilution is added to the buffer, achieving a range of final total concentrations in aqueous solutions having different pH. The buffers used are Simulated Gastric Fluid (SGF-pH 1.5) 0.5M NaCl, pH 1.5; Simulated Intestinal fluid (SIF-pH 4.5 and pH 6.8) 0.05M NaH_2PO_4, pH 4.5 and 6.8; and Hepes Buffer (HEPES-pH 7.4) 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4. Control compounds pyrene, estriol and propranolol HCl are also assessed. Plates are spun and then mixed for 1 minute, and the absorbance is read using a Tecan Safire II to read wavelengths in the visible range (490, 535, and 650 nm) at four locations per well, reflecting the degree of turbidity present. The average optical density for each wavelength in each well is graphed vs. compound concentration, and the concentration at which the curve crosses a threshold O.D. of 0.01 for each wavelength is reported as the endpoint turbidity assay result. The average of the three wavelengths is used to compare turbidity of compounds. Compounds are considered to have low solubility if the threshold concentration is <31.3 µM, moderate solubility if the threshold concentration is 31.3 µM to 250 µM, and high solubility if the threshold concentration is >250 µM.

[0224] The following table provides data indicating the relative solubility (L = low, M = moderate, H = high) based on turbidity threshold concentration at each pH for compounds as described herein:

Compound number	turbidity threshold (L, M, H)			
	1.4	4.5	6.8	7.4
P-2002	L	L	M	M
P-2003	M	M	M	H
P-2009	L	L	L	M
P-2010	L	L	M	M
P-2011	M	M	M	M
P-2014	L	M	M	M
P-2015	M	L	M	M
P-2016	H	L	M	M
P-2017	M	M	M	M
P-2018	L	M	M	M
P-2019	L	M	M	M
P-2020	M	M	M	M
P-2021	H	M	M	M
P-2022	H	M	M	H
P-2023	H	M	M	M
P-2024	M	L	M	M
P-2041	L	L	L	L
P-2042	L	L	L	L
P-2043	L	L	L	M
P-2045	L	L	L	M
P-2046	L	L	M	M
P-2051	M	M	M	M
P-2052	L	L	M	M
P-2053	L	L	M	M
P-2056	L	L	M	M
P-2069	H	M	M	H
P-2071	M	M	M	M

P-2086	M	M	M	H
P-2151	L	L	L	L
P-2155	L	L	L	L
P-2162	M	M	M	M
P-2165	L	L	L	L
P-2166	L	L	L	L
P-2168	L	L	L	L
P-2174	L	L	L	L
P-2177	H	M	L	L
P-2178	H	M	L	L
P-2180	L	L	L	L
P-2181	L	L	L	L
P-2183	L	L	L	L
P-2184	L	L	L	L
P-2185	L	L	L	L
P-2188	M	L	L	M
P-2189	L	L	L	L
P-2190	L	L	L	L
P-2192	L	L	L	L
P-2193	M	L	L	L
P-2194	L	L	L	L
P-2196	M	L	L	L
P-2197	M	L	L	L
P-2211	M	M	M	M
P-2213	H	M	L	L
P-2219	M	L	L	L
P-2222	L	L	L	L
P-2226	H	L	L	L
P-2229	M	L	M	M
P-2231	L	L	L	L
P-2232	M	M	L	L
P-2233	L	M	L	M
P-2235	L	M	L	L
P-2236	M	M	L	L
P-2239	L	M	L	M
P-2260	L	L	L	L
P-2407	L	L	L	L
P-2408	L	L	L	L

[0225] CYP (Cytochrome P450) enzymes are the major drug metabolizing enzymes present in the liver. The inhibition of CYP enzyme activity (IC_{50}) for each of CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4(BFC) and CYP3A4(BQ) is determined for compounds, where inhibition of metabolism of a known substrate leads to a decrease in the fluorescence of the metabolized product. The fluorescence of the product is monitored as a function of compound concentration.

[0226] Compounds are dissolved in dimethyl sulfoxide to a concentration of 100 mM. These are diluted 1 μL into 82 μL of acetonitrile. An 11 μL aliquot of this solution is then added to 204 μL of

cofactor mix (1.3% NADPH Regeneration system Solution A, 1.04% NADPH Regeneration system Solution B from BD Biosciences, 5% acetonitrile and 0.05% dimethyl sulfoxide). These are then serially diluted 1:1 (160 µL to 160 µL co-factor mix) for a total of 10 points. A 10 µL aliquot of this final mixture is dispensed into 384 well assay plates and incubated for 10 minutes at 37 °C. Enzyme and substrate mix (10 µL; 0.5 pmol CYP1A2/5 µM CEC; 1.0 pmol CYP2C9/75 µM MFC; 0.5 pmol CYP2C19/25 µM CEC; 1.5 pmol CYP2D6/1.5 µM AMMC; 1.0 pmol CYP3A4/50 µM BFC; or 1.0 pmol CYP3A4/40 µM BQ) is added to these assay plates. Assay plates are incubated at 37 °C (CYP1A2-15 min; CYP2C9-45 min; CYP2C19, 2D6 and 3A4-30 min) and read in a Tecan Safire 2 plate reader (CYP1A2, 2C19 and 3A4 409 ex/460 em; CYP2C9 and 2D6 409 ex/530 em). The signal versus compound concentration is used to determine the IC_{50}. The enzymes and substrates for this assay are obtained from BD Biosciences. While other factors are involved in determining CYP effects in vivo, compounds preferably have IC_{50} values of >5 µM, more preferably IC_{50} values of > 10 µM.

[0227] The following table provides data indicating the Cyp inhibitory activity for compounds as described herein:

Compound number	Cyp IC_{50} (µM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-2002	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2003	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2009	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2011	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2014	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2015	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2016	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10
P-2017	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2018	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2019	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2020	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2021	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2022	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2023	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	< 5
P-2024	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2029	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2031	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2033	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2036	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2037	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2039	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2041	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2042	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2043	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10
P-2045	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2046	> 10	< 5	< 5	> 10	> 10	> 10

P-2051	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2052	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2053	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2054	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2056	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2069	> 10	> 10	< 5	> 10	< 5	< 5
P-2071	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	< 5
P-2072	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	< 5
P-2073	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	< 5
P-2074	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2077	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2086	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2151	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2154	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2155	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2162	< 5	> 10	5-10	> 10	5-10	< 5
P-2165	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2166	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2167	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-2168	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	5-10
P-2174	> 10	5-10	< 5	5-10	> 10	< 5
P-2177	> 10	5-10	< 5	> 10	< 5	> 10
P-2178	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	< 5
P-2180	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2181	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2183	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2184	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2185	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2187	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2188	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2189	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	< 5
P-2190	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2192	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2193	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2194	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2196	> 10	> 10	5-10	> 10	< 5	> 10
P-2197	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2199	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2211	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2213	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2214	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2218	> 10	NA	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2219	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2222	> 10	< 5	5-10	5-10	> 10	5-10
P-2223	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2224	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2226	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2228	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2229	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2231	< 5	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2232	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2233	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10

P-2235	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2236	> 10	< 5	< 5	> 10	< 5	5-10
P-2239	> 10	5-10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2260	> 10	5-10	5-10	> 10	< 5	5-10
P-2407	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2408	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10

[0228] Pharmacokinetic properties of compounds (including any solid forms or formulations thereof) are assessed in male Sprague Dawley rats or male Beagle dogs. Rats are dosed daily with compound either by IV injections via surgically implanted jugular catheters or by oral gavage (PO). Each compound is prepared as a 20 mg/mL stock solution in dimethyl sulfoxide, which is further diluted to provide the dosing stock at the desired concentration for the IV or PO formulations. For IV dosing, the dosing stock is diluted into a 1:1:8 mixture of Solutol ®:ethanol:water. For PO dosing, the dosing stock is diluted into 1% methylcellulose. In a cassette format (or each compound, solid form thereof or formulation thereof is done individually), compounds are diluted to 0.5 mg/mL each for IV dosing and 0.4 mg/mL each for PO dosing and dosed at 1 mg/kg (2mL/kg) or 2 mg/kg (5 mL/kg), respectively. For IV dosed animals, tail vein blood samples are collected with lithium heparin anticoagulant at 5, 15, 30, and 60 minutes and 4, 8, and 24 hours post dosing each day. For PO dosed animals, tail vein blood samples are collected with lithium heparin anticoagulant at 30 minutes, 1, 2, 4, 8 and 24 hours post dosing each day. Dogs are dosed daily by oral capsules in a suitable formulation at 50 mg/mL. Cephalic vein blood samples are collected with lithium heparin anticoagulant at 30 minutes, 1, 2, 4, 8 and 24 hours post dosing each day. All samples are processed to plasma and frozen for later analysis of each compound by LC/MS/MS. Plasma levels as a function of time are plotted to assess the AUC (ng*hr/mL). Compounds according to the present invention preferably show improved pharmacokinetic properties relative to previously described compounds, i.e. they have substantially higher values for one or more of AUC, Cmax and half-life relative to previously described compounds.

Example 16: Efficacy of Compounds in Combination with Standard-of-Care Chemotherapeutic agents in four human cancer cell lines.

[0229] Compounds as described herein, in combination with a standard chemotherapeutic agent, such as 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomide, or vinblastine, can be assessed for their effectiveness in killing human tumor cells. Human tumor cell lines, such as A-375 (malignant melanoma), SK-MEL-2 (malignant melanoma, skin metastasis), COLO 205 (colorectal adenocarcinoma, ascites metastasis) or SW-620 (colorectal adenocarcinoma, lymph node metastasis) can be treated with compounds as described herein alone, or

in combination with one of the above-mentioned chemotherapeutic agents.

[0230] Tumor cells are grown as a monolayer at 37 °C in a humidified atmosphere (5% CO_2, 95% air). Cells are grown in a suitable culture medium, e.g. RPMI 1640 (Ref BE12-702F, Cambrex, Verviers, Belgium) containing 2 mM L-glutamine and supplemented with 10% fetal bovine serum (Ref DE14-801E, Cambrex). For experimental use, the tumor cells are detached from the culture flask by a 5-minute treatment with trypsin-versene (Ref 02-007E, Cambrex), diluted in Hanks' medium without calcium or magnesium (Ref BE10-543F, Cambrex). Trypsin treatment is neutralized by culture medium addition. The cells are counted in a hemocytometer and their viability assessed by 0.25% trypan blue exclusion. The cell lines are checked for mycoplasma contamination with the Mycotect assay kit (Ref 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, France) in accordance with the manufacturer's instructions. The mycoplasma test is assayed from the culture supernatants of the cell lines and compared to negative and positive controls.

[0231] The tumor cells (10,000 *per* well) are plated in 96-well flat-bottom microtitration plates (Ref 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, France) and incubated at 37 °C for 24 hours before treatment in 100 µl of drug-free culture medium supplemented with 10% FBS. In order to assess the IC_{50} of each compound to be used for each cell line, the tumor cells are incubated in a 200 µl final volume of RPMI 1640 supplemented with 10% FBS and containing either compounds as described herein, or one of 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomide, or vinblastine. The compounds are tested in a suitable concentration range, such as 10^{-8} to 10^{-3} M for compounds as described herein, 5-fluorouracil, dacarbazine or gefitinib, 10^{-9} to 10^{-4} M for carboplatin, oxaliplatin, or temozolomide, 10^{-11} to 10^{-6} M for paclitaxel or SN-38, and 10^{-15} to 10^{-10} M for vinblastine. Compounds as described herein are dissolved in DMSO and diluted with culture medium to the desired concentrations. 5-fluorouracil (50 mg/ml, Dakota Pharm, LePlessis Robinson, France), carboplatin (10 mg/ml, Aguettant, Lyon, France), and paclitaxel (6 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, France), are diluted with culture medium to the desired concentrations. Dacarbazine (Sigma, Saint Quentin Fallavier, France) and vinblastine (Lilly France S.A., Saint Cloud, France) are dissolved in NaCl 0.9% and diluted with culture medium to the desired concentrations. Gefitinib is dissolved in a mixed solution of RPMI 1640 and DMSO and diluted with culture medium to the desired concentrations (maximum final DMSO of 0.1% v/v). SN-38 (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) is dissolved in DMSO and diluted with culture medium to the desired concentrations (maximum final DMSO of 0.1% v/v). Temozolomide (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) is dissolved in water for injection and diluted with culture medium to the desired concentrations. Cells are incubated for 96 hours in the presence of test substances at 37 °C under 5% CO_2. At the end of treatments, the cytotoxic activity is evaluated by an MTT assay.

[0232] For the MTT assay, at the end of the cells treatment, 20 µl of a 5 mg/ml solution 0.22 µm filtered tetrazolium reagent (MTT, Ref M2128, Sigma) in Phosphate Buffered Saline (PBS, Ref BE17-517Q, Cambrex), is added in each well. Culture plates are incubated for 2 h at 37 °C. The resulting supernatant is removed and formazan crystals dissolved with 200 µl of DMSO *per* well. Absorbency (OD) is measured at 570 nm in each well using VICTOR$^{3™}$ 1420 multilabeled counter (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, France).

[0233] The IC_{50} for each compound on each cell line is determined from the OD measurements of each sample. The dose response inhibition of cell proliferation is expressed as:

IC = (OD of drug exposed cells / OD of drug free wells) x 100.

The mean of multiple measurements for each concentration is plotted vs. the drug concentration. The dose-response curves are plotted using XLFit 3 (IDBS, United Kingdom). The IC_{50} (drug concentration to obtain 50% inhibition of cell proliferation) determination values are calculated using the XLFit 3 from semi-log curves. The IC_{50} value determined for each compound in each cell line is used to determine the concentration of compounds as described herein, and of the standard chemotherapeutic to be used in combination.

[0234] The cells are treated with a combination of five concentrations of compounds as described herein and five concentrations of one of 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomide, or vinblastine, based on the IC_{50} results. The compounds and cells are treated per the IC50 determination described above and assayed by the MTT assay.

[0235] The results are assessed to determine whether the combination is synergistic or antagonistic. The compound interactions are calculated by multiple drug effect analysis and are performed by the median equation principle according to the methodology described by Chou and Talalay (Adv. Enzyme Regul. 1984, **22**: 27-55).

[0236] The combination index (CI) will be calculated by the Chou *et al.* equation (Adv. Enzyme Regul. 1984, **22**: 27-55 ; Encyclopaedia of human biology, Academic Press, 1991, **2**: 371-9; Synergism and Antagonism in Chemotherapy, Academic Press, 1991, 61-102) which takes into account both the potency (D_m or IC_{50}) and the shape of the dose-effect curve (the m value). The general equation for the CI of the two compounds is given by:

$$CI = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2} + \frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

where:

$(D_x)_1$ and $(D_x)_2$ in the denominators are the doses (or concentrations) for compound 1 and compound 2 alone which demonstrate x% of inhibition, whereas $(D)_1$ and $(D)_2$ in the numerators are doses of both compounds (1 and 2) in combination that also inhibit x% (iso-effective). CI<1, =1, and >1 indicate synergism, additive effect and antagonism, respectively.

[0237] The $(D_x)_1$ and $(D_x)_2$ can be calculated from the median-effect equation of Chou *et al.* (J. Natl. Cancer Inst. 1994, 86: 1517-24):

$$D_x = D_m\left(\frac{f_a}{(1-f_a)}\right)^{1/m}$$

where:

D_m is the median-effect dose that is obtained from the anti-log of x-intercept of the median-effect plot, x = log(D) *versus* y = log{f_a/(1-f_a)}, or $D_m = 10^{-(y\text{-intercept})/m}$; and m is the slope of the median-effect plot and f_a is the fraction of cells affected by the treatment.

Each CI will be calculated with CalcuSyn software (Biosoft, UK) from the mean affected fraction at each drug *ratio* concentration.

[0238] All patents and other references cited in the specification are indicative of the level of skill of those skilled in the art to which the invention pertains, and are incorporated by reference in their entireties, including any tables and figures, to the same extent as if each reference had been incorporated by reference in its entirety individually.

[0239] One skilled in the art would readily appreciate that the present invention is well adapted to obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The methods, variances, and compositions described herein as presently representative of preferred embodiments are exemplary and are not intended as limitations on the scope of the invention. Changes therein and other uses will occur to those skilled in the art, which are encompassed within the spirit of the invention, are defined by the scope of the claims.

[0240] It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the scope and

spirit of the invention. Thus, such additional embodiments are within the scope of the present invention and the following claims.

[0241] The invention illustratively described herein suitably may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. Thus, for example, in each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms. Thus, for an embodiment of the invention using one of the terms, the invention also includes another embodiment wherein one of these terms is replaced with another of these terms. In each embodiment, the terms have their established meaning. Thus, for example, one embodiment may encompass a method "comprising" a series of steps, another embodiment would encompass a method "consisting essentially of" the same steps, and a third embodiment would encompass a method "consisting of" the same steps. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments and optional features, modification and variation of the concepts herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention as defined by the appended claims.

[0242] In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups or other grouping of alternatives, those skilled in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms of any individual member or subgroup of members of the Markush group or other group.

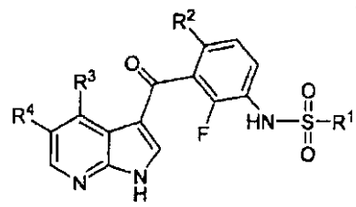
[0243] Also, unless indicated to the contrary, where various numerical values are provided for embodiments, additional embodiments are described by taking any 2 different values as the endpoints of a range. Such ranges are also within the scope of the described invention.

[0244] Thus, additional embodiments are within the scope of the invention and within the following claims.

CLAIMS

What is claimed is:

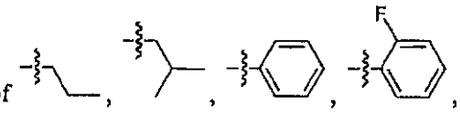
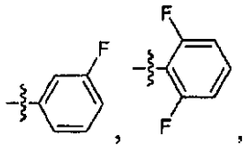
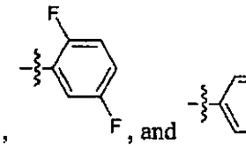
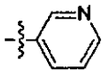
1. A compound having the chemical structure of Formula I,



Formula I

or a salt, a prodrug, or a tautomer thereof,

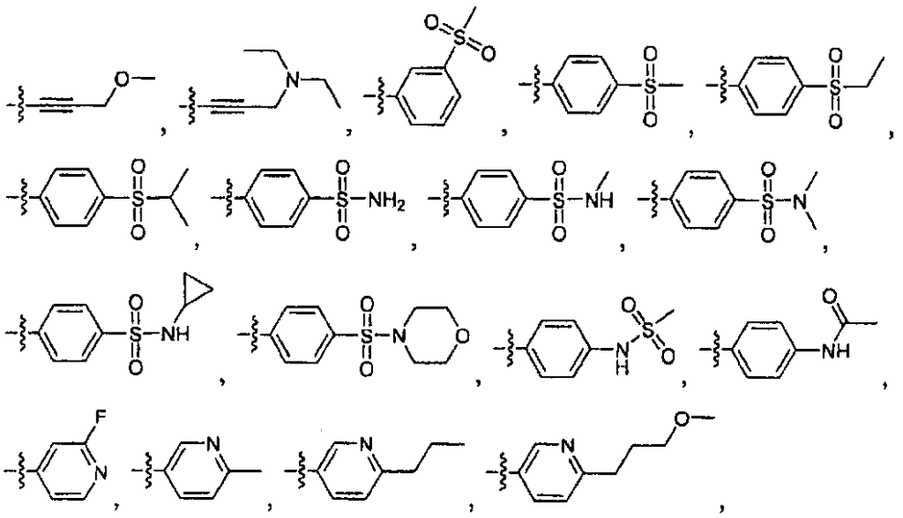
wherein:

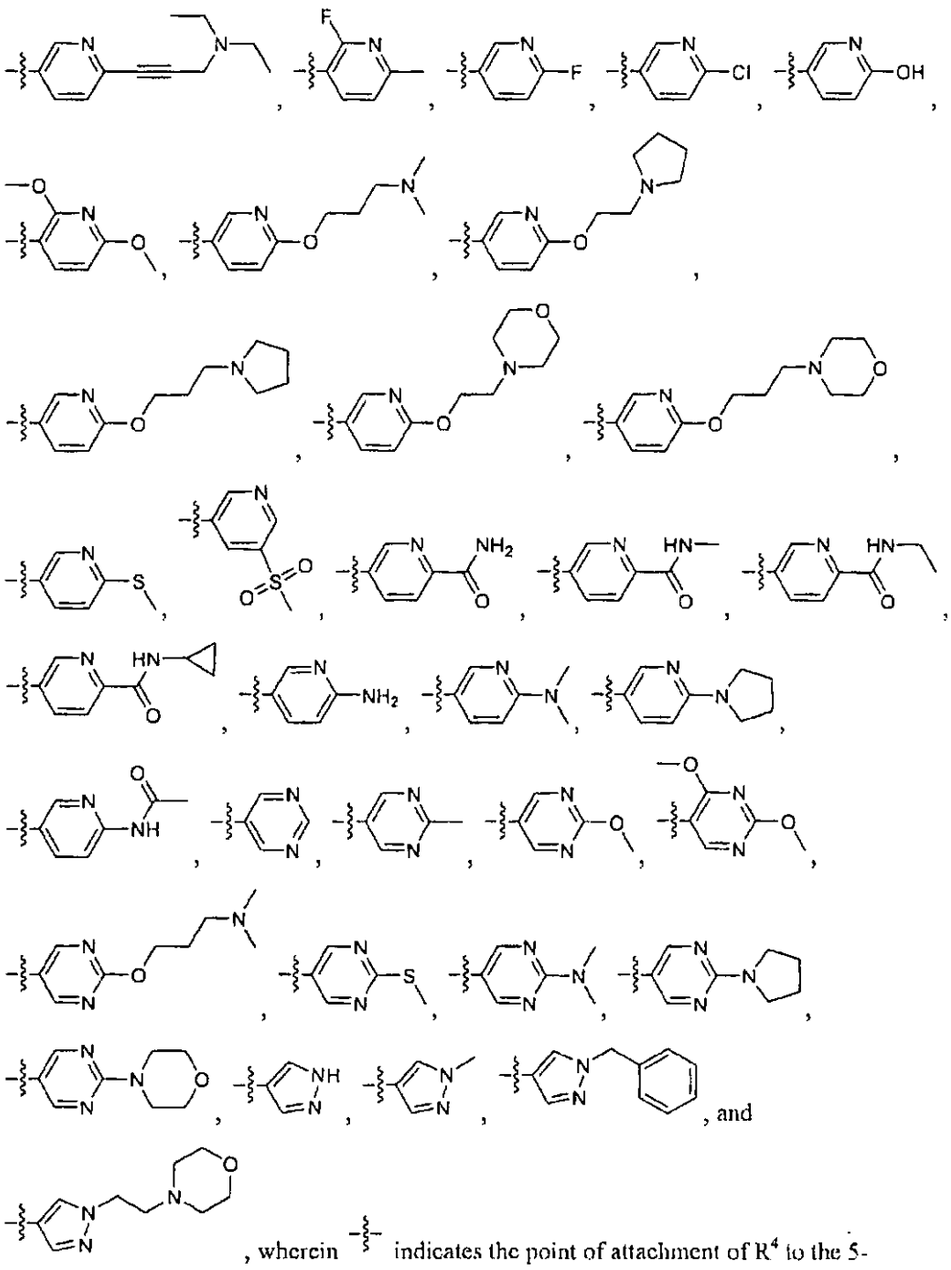
R^1 is selected from the group consisting of  ,  ,  , and  , wherein  indicates the point of attachment of R^1 to the $S(O)_2$ shown in Formula 1;

R^2 is hydrogen or fluoro;

R^3 is hydrogen, chloro, methoxy or cyano;

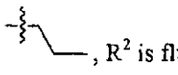
R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, methyl, methoxy, cyano,  ,

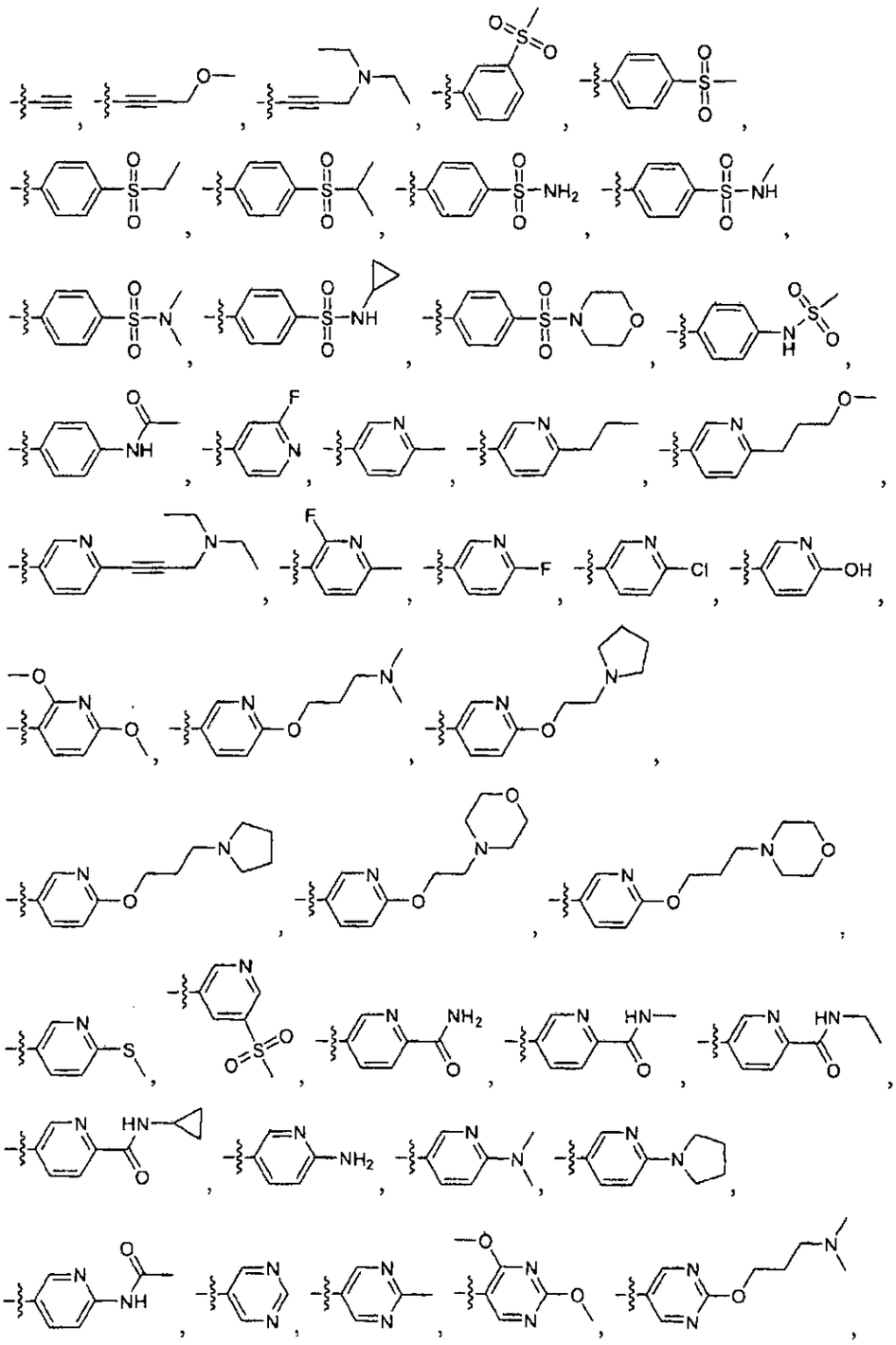


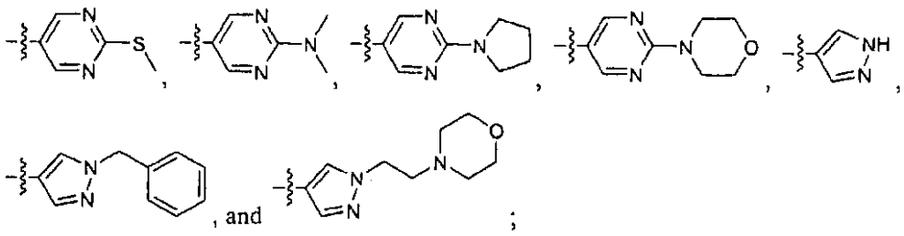


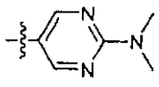
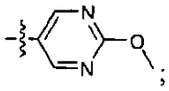
, wherein $-\!\!\sim\!\!-$ indicates the point of attachment of R^4 to the 5-position of the pyrrolo[2,3-b]pyridine ring shown in Formula I;

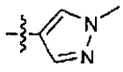
wherein:

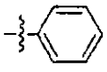
when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is selected from the group consisting of

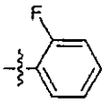
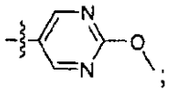


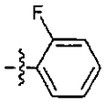


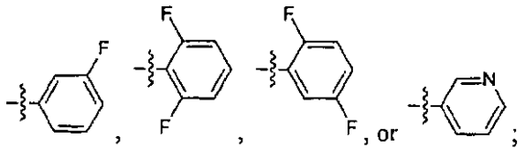
when R^1 is  , R^2 is hydrogen, and R^3 is hydrogen, R^4 is  or  ;

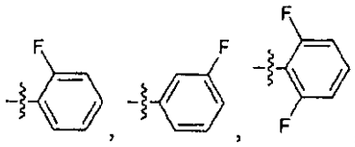
when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is  ;

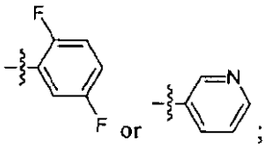
when R^1 is  , R^3 is hydrogen and R^4 is cyano, R^2 is hydrogen or fluoro;

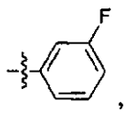
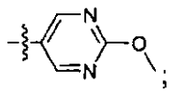
when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is methyl, methoxy, cyano, or  ;

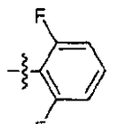
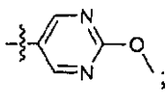
when R^2 is fluoro, R^4 is hydrogen, and R^3 is chloro, methoxy, or cyano, R^1 is  ,

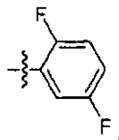
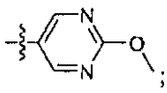


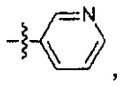
when R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen, and R^4 is cyano, R^1 is  ,



when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is methyl or  ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, cyano, or  ;

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, methoxy, or  ; and

when R^1 is  , R^2 is fluoro, and R^3 is hydrogen, R^4 is chloro, methyl, or cyano.

2. A composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier; and a compound according to Claim **1.**

3. A kit comprising a compound according to Claim **1.**

4. A kit comprising a composition according to Claim **2.**

5. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound according to Claim **1**, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer.

6. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound according to Claim **1**, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

7. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound according to Claim 1, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

8. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a composition according to Claim 2, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer.

9. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a composition according to Claim 2, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

10. A method for treating a subject suffering from or at risk of a disease or condition, comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a composition according to Claim 2, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

11. Use of a compound according to Claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer.

12. Use of a compound according to Claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

13. Use of a compound according to Claim 1 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

14. A compound according to Claim 1 for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, pilocytic astrocytoma, colorectal cancer, thyroid cancer, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, liver cancer, gallbladder cancer, gastrointestinal stromal tumors, and biliary tract cancer.

15. A compound according to Claim 1 for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, liver cancer, biliary tract cancer, colorectal cancer, lung cancer, bladder cancer, breast cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, kidney cancer, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and acute myeloid leukemia.

16. A compound according to Claim 1 for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer and biliary tract cancer.

17. The compound according to claim 1, wherein the compound is a pan Raf inhibitor selected from the group consisting of:
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2002**),
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2003**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2009**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2010**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2011**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2014**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2015**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2016**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-

benzenesulfonamide (**P-2017**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2018**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2019**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2020**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2021**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2022**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2023**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2024**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2029**),
N-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2033**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2036**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2037**),
N-[3-(4-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2039**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2043**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2045**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2046**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-fluoro-

benzenesulfonamide (**P-2051**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2052**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide (**P-2053**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide (**P-2054**),
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (**P-2056**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2069**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2071**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2072**),
Pyridine-3-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2073**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2074**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2077**),
Pyridine-3-sulfonic acid [3-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-amide (**P-2086**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid ethylamide (**P-2151**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-chloro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2154**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2155**),
N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-phenyl)-acetamide (**P-2161**),
Propane-1-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyrimidin-5-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-2162**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2165**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2166**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-methyl-benzenesulfonamide (**P-2167**),
N-Cyclopropyl-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-benzenesulfonamide (**P-2168**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2172**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2174**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2177**),
Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-dimethylamino-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2178**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide (**P-2180**),
5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid cyclopropylamide (**P-2181**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2183**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2184**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide (**P-2185**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2187**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(5-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2188**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2189**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2190**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2192**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide (**P-2193**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-

benzenesulfonamide (**P-2194**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2196**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2197**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2199**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[2-(3-dimethylamino-propoxy)-pyrimidin-5-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2203**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2211**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2213**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2214**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-ethanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2218**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2219**),

5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propane-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide (**P-2220**),

Propane-1-sulfonic acid (3-{5-[6-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-2,4-difluoro-phenyl)-amide (**P-2222**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[4-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2223**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-propyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2224**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-methoxy-propyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2226**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2228**),

Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(6-dimethylamino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2229**),

Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2231**),

Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2232**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2233**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2234**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2235**),
Propane-1-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-{5-[6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl}-phenyl)-amide (**P-2236**),
Propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2239**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide (**P-2241**),
Propane-1-sulfonic acid [3-(5-ethynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (**P-2260**),
2-Methyl-propane-1-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2299**),
Propane-1-sulfonic acid {2-fluoro-3-[5-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-amide (**P-2407**),
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (**P-2408**), and
any salt, prodrug, or tautomer thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/033571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/02

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

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, WPI Data, BEILSTEIN 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 2008/079903 A1 (PLEXXIKON INC [US]; SPEVAK WAYNE [US]; CHO HANNA [US]; IBRAHIM PRABHA) 3 July 2008 (2008-07-03) Table on pages 85-87claims 1,20	1-17
X	WO 2007/002325 A1 (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRAHBHA N [US]; ARTIS DEAN R [US]; BREMER) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1,16,30; table 1	1-17
X	WO 2008/079906 A1 (PLEXXIKON INC [US]; SPEVAK WAYNE [US]; CHO HANNA [US]; IBRAHIM PRABHA) 3 July 2008 (2008-07-03) Table on pages 45-47claims 1,17	1-17

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2010	13/09/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/033571

Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:

1-17(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ 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: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 123 and page 124 lines 1-2

---

2. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 3-4

---

3. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 line 5

---

4. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 line 6

---

5. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 7-8

---

6. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 9-10

---

7. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 11-12

---

8. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 line 1

---

9. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 lines 2-3

---

10. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 lines 4-5

---

11. claims: 1-17(partially)

International Application No. PCT/US2010 /033571

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds (I) as claimed on page 125 line 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/033571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079903 A1	03-07-2008	AR 064476 A1	01-04-2009
		AU 2007336906 A1	03-07-2008
		CA 2673000 A1	03-07-2008
		CL 37972007 A1	18-07-2008
		CN 101668757 A	10-03-2010
		CR 10860 A	30-06-2009
		EC SP099444 A	31-07-2009
		EP 2097414 A1	09-09-2009
		JP 2010514687 T	06-05-2010
		KR 20090095654 A	09-09-2009
		US 2008167338 A1	10-07-2008
		WO 2008079906 A1	03-07-2008
		UY 30816 A1	31-07-2008
WO 2007002325 A1	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		BR PI0611863 A2	02-12-2008
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EC SP088121 A	20-02-2008
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		JP 2008546797 T	25-12-2008
		KR 20080030619 A	04-04-2008
		NZ 565255 A	30-04-2010
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
WO 2008079906 A1	03-07-2008	AR 064476 A1	01-04-2009
		AU 2007336906 A1	03-07-2008
		CA 2673000 A1	03-07-2008
		CL 37972007 A1	18-07-2008
		CN 101668757 A	10-03-2010
		CR 10860 A	30-06-2009
		EC SP099444 A	31-07-2009
		EP 2097414 A1	09-09-2009
		JP 2010514687 T	06-05-2010
		KR 20090095654 A	09-09-2009
		US 2008167338 A1	10-07-2008
		WO 2008079903 A1	03-07-2008
		UY 30816 A1	31-07-2008

PIRROLO [2,3,B] PIRIDINAS QUE INHIBEN LA PROTEÍNA RAF

Se divulgan nuevos compuestos y usos de los mismos. Los compuestos divulgados en algunas formas de realización son inhibidores de las quinasas.

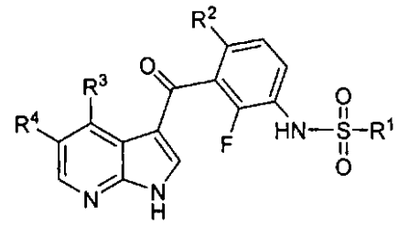
En algunos aspectos y formas de realización divulgados en la presente, se proveen compuestos, así como también varias sales de los mismos, formulaciones de los mismos, conjugados de los mismos, derivados de los mismos, formas de los mismos y usos de los mismos. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben una o más proteína quinasas Raf, incluyendo una o más de A-Raf, B-Raf y c-Raf-1, y cualesquiera mutaciones de las mismas. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben a cada una de las proteína quinasas c-Raf-1, B-Raf y B-Raf V600E.

También se contemplan, de acuerdo con la presente invención, métodos para el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con la regulación de la actividad de una o más proteína quinasas Raf, incluyendo una o más de A-Raf, B-Raf y c-Raf-1, y cualesquiera mutaciones de las mismas. Así, se provee el uso de compuestos para métodos terapéuticos que comprenden la modulación de las proteína quinasas. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben la actividad de una o más de las quinasas Raf, incluyendo la A-Raf, la B-Raf

y/o la c-Raf-1, incluyendo cualesquiera mutaciones de las mismas. En algunas formas de realización, los compuestos se usan para métodos terapéuticos que comprenden la modulación de una o más proteína quinasas Raf, incluyendo el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen, pero no están limitadas a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, dolor agudo, dolor crónico y enfermedad poliquística del riñón. En algunas formas de realización, los compuestos se usan para métodos terapéuticos que comprenden la modulación de la proteína quinasa mutante B-Raf V600E, incluyendo el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen, pero no están limitadas a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma. En algunas formas de realización, los compuestos se usan para métodos terapéuticos que comprenden la modulación de la proteína quinasa c-Raf-1, incluyendo el tratamiento de una variedad

de indicaciones, que incluyen, pero no están limitadas a, dolor agudo, dolor crónico y enfermedad poliquística del riñón.

En un primer aspecto, se proveen los compuestos que tienen la estructura de acuerdo con la siguiente Fórmula I:

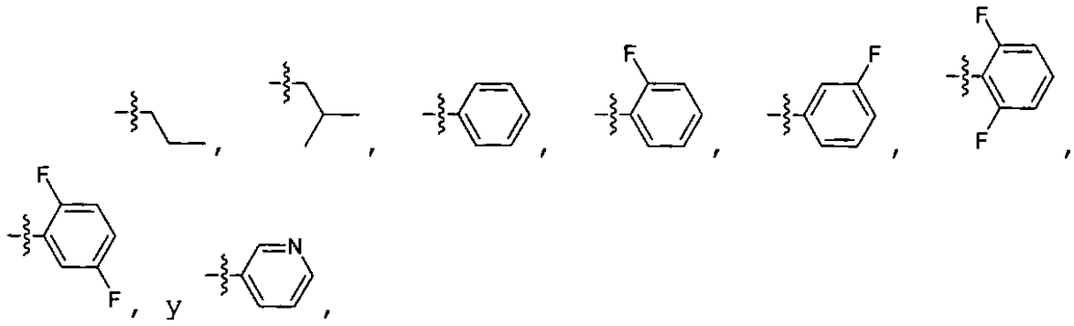


Fórmula I

o una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos,

en donde:

R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en:

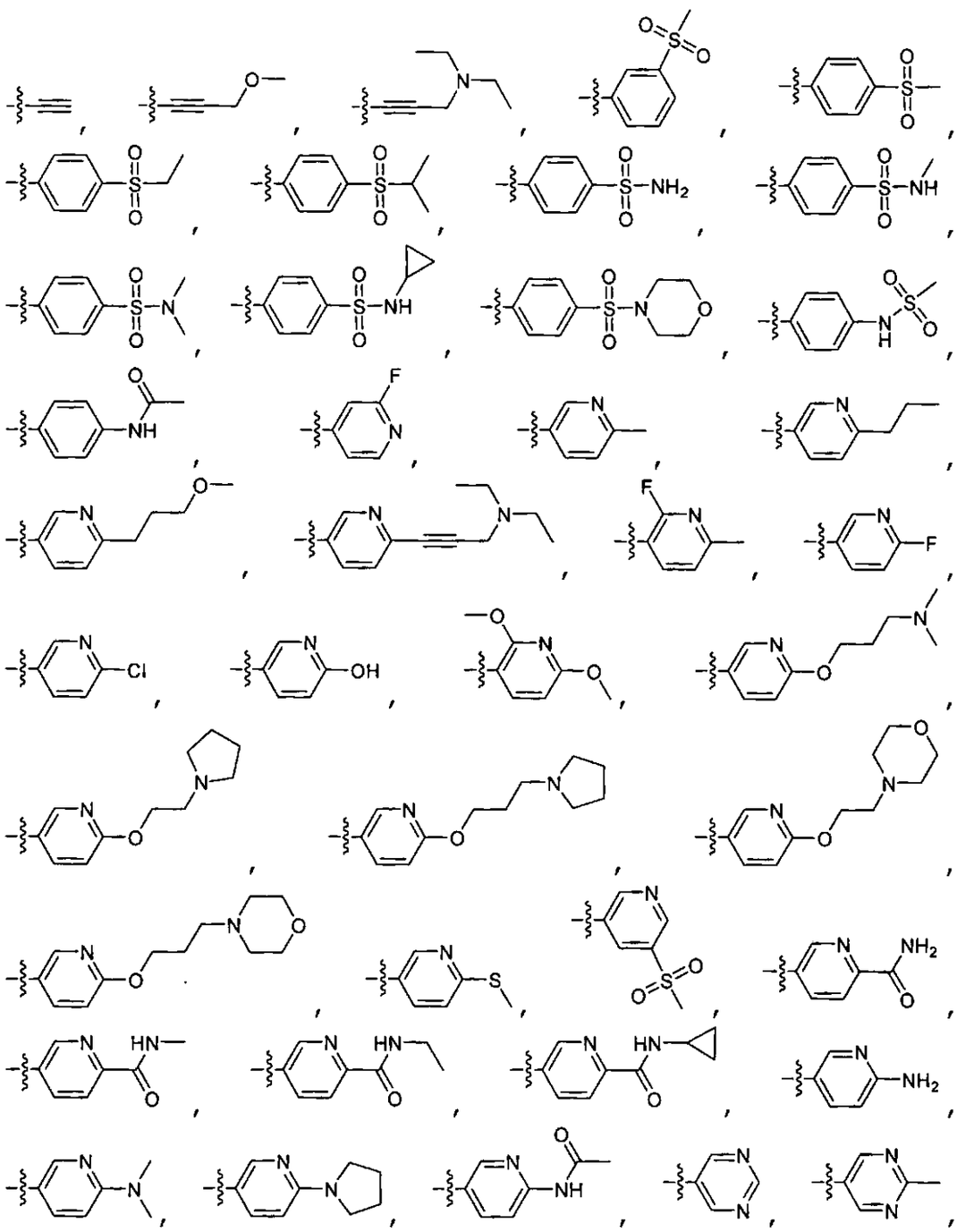


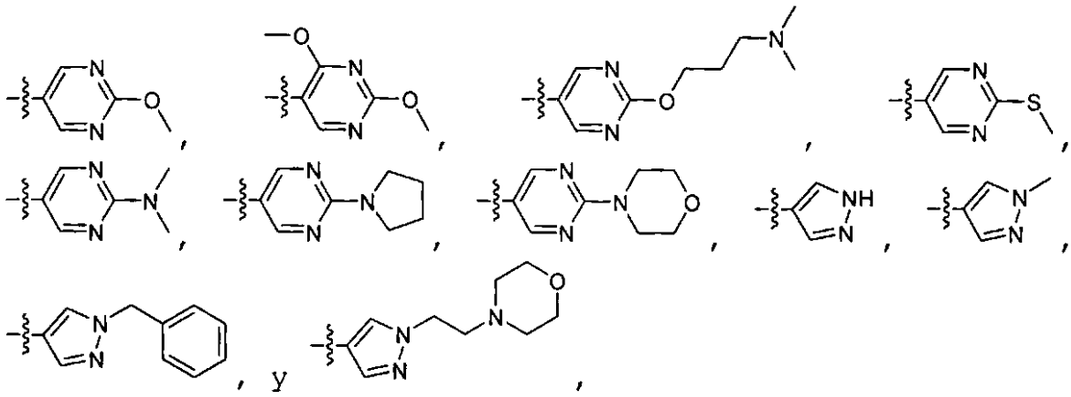
en donde indica el punto de unión de R^1 al $S(O)_2$ mostrado en la Fórmula 1;

R^2 es hidrógeno o fluoro;

R^3 es hidrógeno, cloro, metoxi o ciano;

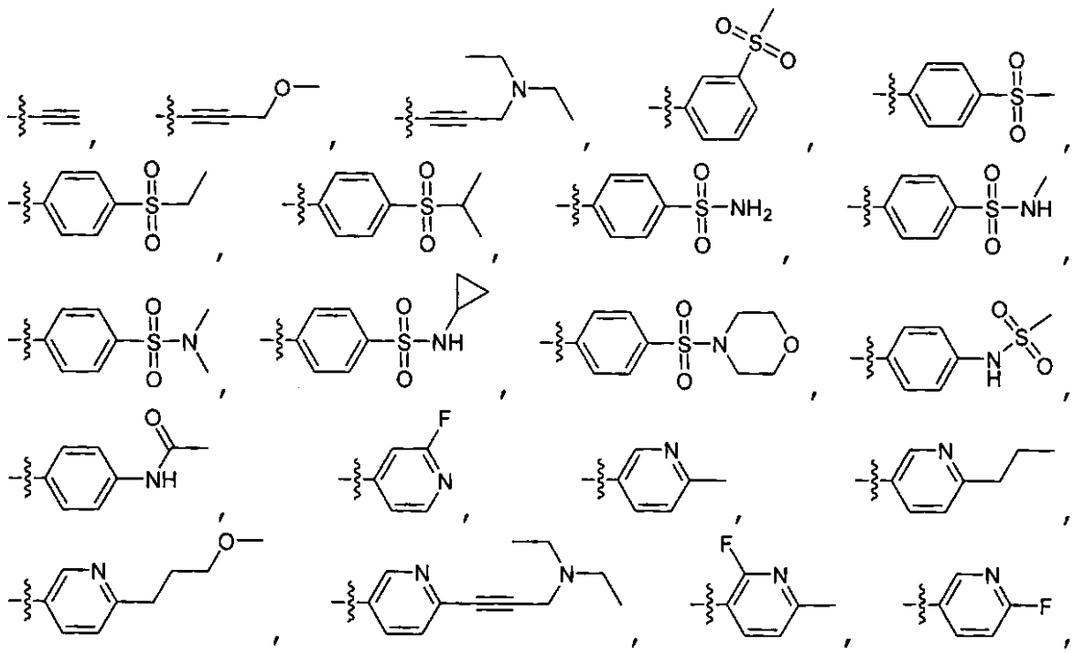
R^4 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, metilo, metoxi, ciano,

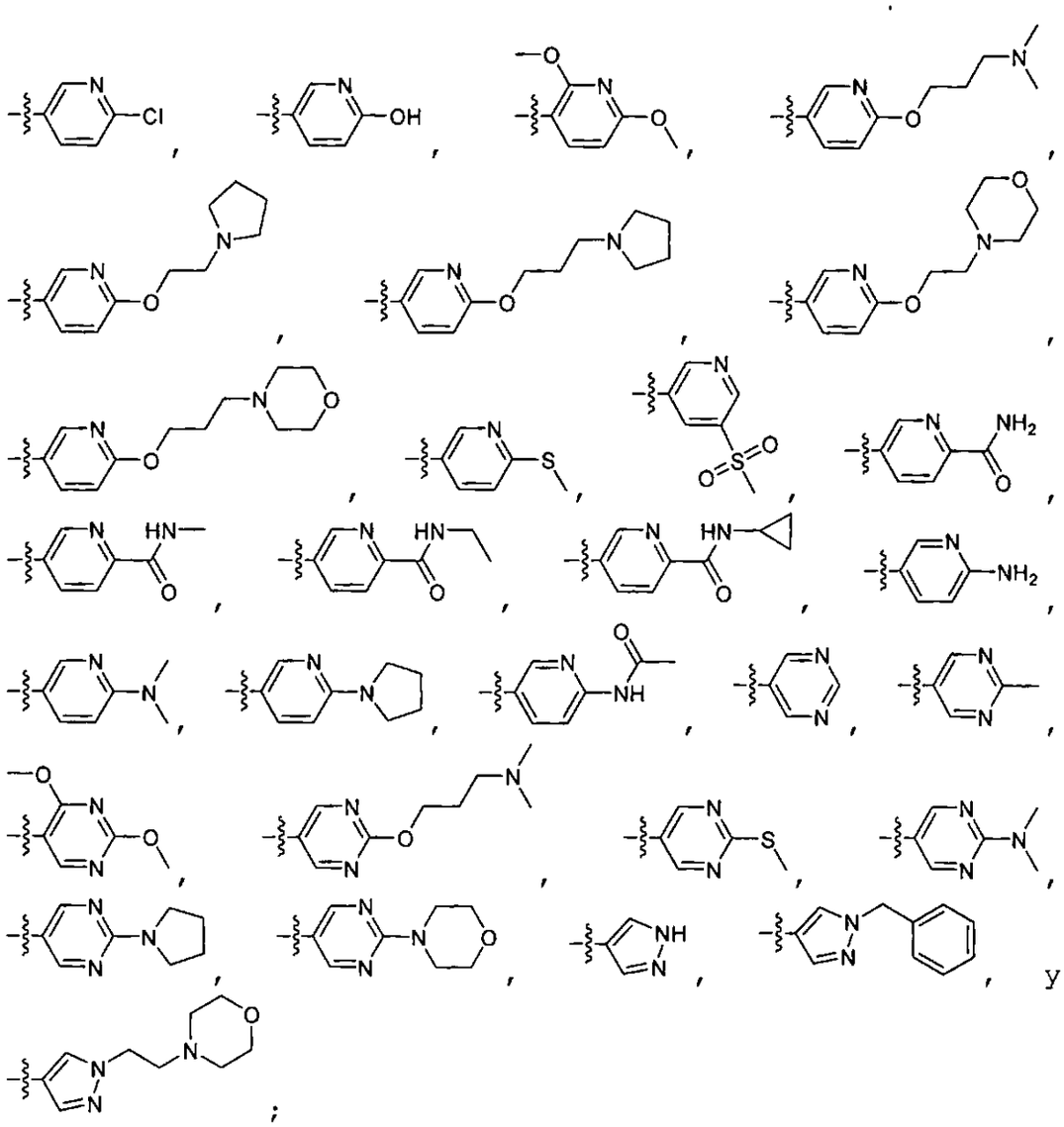




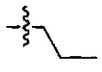
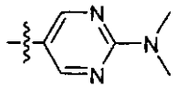
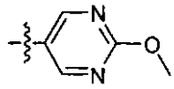
en donde  indica el punto de unión de R^4 a la posición 5 del anillo pirrolo[2,3-b]piridina mostrado en la Fórmula I; en donde:

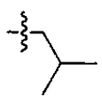
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es seleccionado entre el grupo que consiste en:

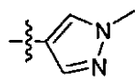


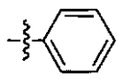


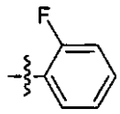
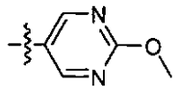
;

cuando R^1 es  , R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno, R^4 es  o  ;

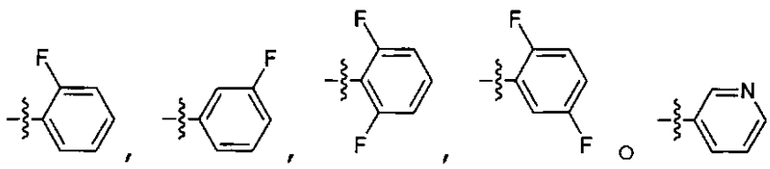
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es

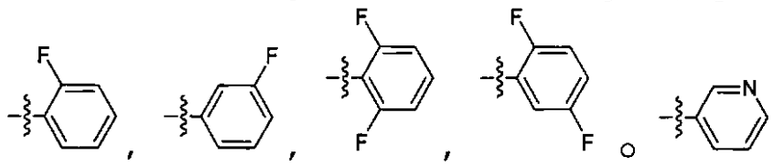

;

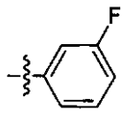
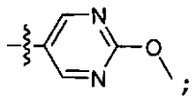
cuando R^1 es  , R^3 es hidrógeno y R^4 es ciano, R^2 es hidrógeno o fluoro;

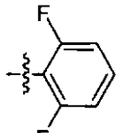
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro, y R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, metoxi, ciano, o  ;

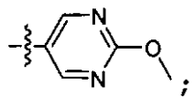
cuando R^2 es fluoro, R^4 es hidrógeno y R^3 es cloro, metoxi, o ciano, R^1 es

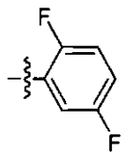

o ;

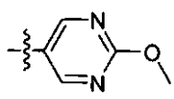
cuando R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y R^4 es ciano, R^1 es 
o ;

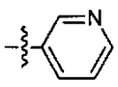
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo o  ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es

cloro, metilo, ciano, o  ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro, y R^3 es hidrógeno, R^4 es

cloro, metilo, metoxi, o  ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es cloro, metilo o ciano.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2003**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2009**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2010**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2011**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-

carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2014**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2015**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2016**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2017**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2031**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2033**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2037**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2039**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2041**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2042**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2043**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2045**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2051**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-

fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2052**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2054**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2056**),
[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2069**),
[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**),
[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2072**),
[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2073**),
[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2074**),
[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**),

[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**),

Etilamida del ácido piridina-2-carboxílico 5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),

{3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

[2,4-Difluoro-3-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2162**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2172**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-ethil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),

(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),

Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),

Ciclopropamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

{3-[5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-

piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2184**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),

{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2192**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**),

{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),

{3-[5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2199**),

(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),

{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),

{3-[5-(4-Etanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),

Ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2220**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**),

{3-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2229**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2231**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2234**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),
{3-[5-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2241**),
[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-2299**),
{2-Dluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2407**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2408**), y
una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

Con referencia a los compuestos, como se describen en la presente, incluyendo los compuestos de Fórmula I y todas las formas de realización de los mismos, a menos que se indique claramente lo contrario, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye las sales de tal(es) compuesto(s) (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables), las formulaciones de tal(es) compuesto(s) (incluyendo las formulaciones farmacéuticamente aceptables), los conjugados de los mismos, los derivados de los mismos, las formas sólidas de los mismos y los profármacos de los mismos.

En un segundo aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por la Raf proteína quinasa en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al

sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un tercer aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa A-Raf, incluyendo cualquier enfermedad o condición mediada por la quinasa mutante A-Raf en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un cuarto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa B-Raf, incluyendo cualquier enfermedad o condición mediada por la quinasa mutante B-Raf en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la

presente. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un quinto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa mutante B-Raf V600E en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un sexto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por cualquier proteína quinasa c-Raf-1, incluyendo cualquier enfermedad o condición mediada por la quinasa mutante c-Raf-1 en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad

efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un séptimo aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa Raf activada por la mutante Ras en un sujeto animal que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o condición.

En un octavo aspecto, un compuesto, como se describe en la presente, es un inhibidor de la quinasa Raf y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, según se determinó en un ensayo de actividad de la quinasa Raf aceptado en general. En algunas formas de realización, un compuesto como describe en la presente, tendrá una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, con respecto a la mutante A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E. En algunas formas de realización, un

compuesto, como se describe en la presente, inhibirá selectivamente una quinasa Raf con relación a una o más de otras quinasas no Raf.

En un noveno aspecto, un compuesto, como se describe en la presente, es un inhibidor pan Raf, es decir, inhibe por lo menos cada una de la quinasa B-Raf y la quinasa c-Raf-1, con una CI_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en cada uno de un ensayo de la actividad de la quinasa B-Raf y un ensayo de la actividad de la quinasa c-Raf-1, generalmente aceptado. En algunas formas de realización, los compuestos son aproximadamente equipotentes en cada una de B-Raf y c-Raf-1, es decir, la relación de CI_{50} con respecto a B-Raf y c-Raf-1 dividida por la CI_{50} para la otra de B-Raf y c-Raf-1 (por ej., la CI_{50} de B-Raf dividida por la CI_{50} de c-Raf-1) se encuentra en el rango de 10 a 0,1, también de 5 a 0,2. En algunas formas de realización, el compuesto es selectivo con relación a otras proteína quinasas, de tal modo que la relación para de la CI_{50} para otra quinasa evaluada en forma comparativa, dividida por la CI_{50} para cualquiera de B-Raf y c-Raf-1, es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en donde la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a CSK, quinasa del

receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas formas de realización, el inhibidor pan Raf también inhibe una A-Raf quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos son aproximadamente equipotentes en cada una de B-Raf, c-Raf-1 y A-Raf. En algunas formas de realización, el inhibidor de pan Raf también inhibe la quinasa mutante B-Raf V600E. En algunas formas de realización, los compuestos son aproximadamente equipotentes en cada una de B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E. En algunas formas de realización, el inhibidor de pan Raf también inhibe la quinasa mutante A-Raf y B-Raf V600E. En algunas formas de realización, los compuestos son aproximadamente equipotentes en cada una de B-Raf, c-Raf-1, A-Raf y B-Raf V600E. En algunas formas de realización, el inhibidor de pan Raf también inhibe líneas celulares tumorigénicas que son activadas por mutaciones Ras, es decir, los compuestos inhiben la proliferación de una línea celular tumorigénica activada por la mutación Ras con una CI_{50} de menos de 1 µM, menos de 500 nM, menos de 200 nM, o menos de 100 nM, como se determinó en un ensayo de proliferación celular generalmente aceptado (alternativamente, >20%, >40%, >60%, o >80% de inhibición a 1 µM). En algunas formas de realización, el inhibidor de pan Raf también inhibe células IPC298, es decir, los compuestos inhiben la proliferación de la línea celular IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 µM,

menos de 500 nM, menos de 200 nM o menos de 100 nM, como se determinó en un ensayo de proliferación celular IPC298 aceptado generalmente (alternativamente, >20%, >40%, >60% o >80% de inhibición a 1 μM).

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**),
N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2003**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2009**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2010**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2011**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2014**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2015**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2016**),
N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2017**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2033**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2037**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2039**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-

[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-benceno-sulfonamida (**P-2041**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2042**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2043**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2045**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2051**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2052**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2054**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2056**),

[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-**

2069),

[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**),

[3-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2072**),

[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2073**),

[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2074**),

[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**),

[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**),

Etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),

{3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

[2,4-Difluoro-3-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2162**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2172**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-ethil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),

(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),

Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),

Ciclopropilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

{3-[5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2184**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),

{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2192**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**),

{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),

{3-[5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2199**),

(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),

{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),

{3-[5-(4-Etanpsulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),

Amida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2220**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**),

{3-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2229**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2231**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-

sulfónico (**P-2234**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),
{3-[5-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2241**),
[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-2299**),
{2-Fluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2407**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2408**), y

una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**),
N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**),
N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2041**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2042**),
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2043**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**),
[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-**

2069),

[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**),

[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**),

[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**),

Etilamida del ácido 5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),

{3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),

(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),

Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),

Ciclopropilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),

{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2192**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**),

{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2196**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),
(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),
{2,4-Dfluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),
{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),
{3-[5-(4-Etanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),
(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),

[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),

{2,4-difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-2299**), y

una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2041**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2042**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2043**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**),

[2,4-difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2069**),

[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**),

Etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico(**P-2155**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-ethil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),

(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),

{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-

3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),

N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),

{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),

{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del

ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**),
[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),
una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
Etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),
{3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-

sulfónico (**P-2155**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2172**),
(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),
Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),
Ciclopropamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),
{3-[5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2184**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),

{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),

Amida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2220**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

{3-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2229**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2231**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-

il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2234**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**), y
una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
[2,4-Difluoro-3-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2162**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-

piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),

{3-[5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2199**),

(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),

{2-Fluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2407**),

{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2408**), y

una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de

Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),
{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2192**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),
{3-[5-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2241**),
[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-

propano-1-sulfónico (**P-2299**), y

una sal, un profármaco, o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo de:

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**), {3-[5-(4-Etanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**), (2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**), {2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**), y una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2003**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2033**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2037**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2043**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2054**), y una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2016**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2039**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2045**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**), y una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf

seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2010**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2015**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2042**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2052**), y una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2009**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-

difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2011**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2014**), N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2017**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**), N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2041**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2051**), y una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en: [2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2069**), [3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**), [3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-

difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2072**),
[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2073**),
[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2074**),
[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**),
[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**), y
una sal, un profármaco o un tautómero de los mismos.

En una forma de realización de los compuestos de Fórmula I, el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en:
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2056**), y
una sal, un profármaco, o un tautómero de los mismos.

En un décimo aspecto, se proveen composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la

presente, y por lo menos un vehículo, excipiente y/o diluyente, farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de cualesquiera dos o más compuestos, como se describen en la presente. La composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, la composición puede incluir uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad. En una forma de realización, la composición incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad, en donde los compuestos tienen un efecto sinergético sobre la indicación de enfermedad. En una forma de realización, la composición incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, efectivos en el tratamiento del cáncer y uno o más de otros compuestos que son efectivos en el tratamiento del mismo cáncer, en donde además los compuestos son sinergéticamente efectivos en el tratamiento del cáncer.

En un decimoprimer aspecto, se proveen métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por una o más

quinasas Raf (que incluyen A-Raf, B-Raf y c-Raf-1) incluyendo mutaciones de las mismas, en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por una o más quinasas Raf, incluyendo mutaciones de las mismas, por medio de la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En un decimosegundo aspecto, se proveen métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por una quinasa A-Raf, incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por una quinasa A-Raf, incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen

en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En un decimotercer aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la quinasa B-Raf, incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la quinasa B-Raf, incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En un decimocuarto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición de cáncer mediada por la quinasa mutante B-Raf V600E, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos de la invención, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento de una

enfermedad o condición mediada por la quinasa mutante B-Raf V600E, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad. En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento de un cáncer mediado por la mutante B-Raf V600E mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento de un cáncer mediado por la mutante B-Raf V600E, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más terapias anticáncer adecuadas, tales como uno o más fármacos quimioterapéuticos.

En un decimoquinto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la quinasa c-Raf-1, incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de

realización, la invención provee métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la quinasa c-Raf-1, que incluye cualesquiera mutaciones de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En un decimosexto aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una quinasa Raf activada por una mutante Ras, en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una quinasa Raf activada por una mutante Ras, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En un decimoséptimo aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o

más compuestos, como se describen en la presente. En una forma de realización, la invención provee un método para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con una o más de otras terapias o procedimientos médicos efectivos para el tratamiento del cáncer. Otras terapias u otros procedimientos médicos incluyen terapias anticáncer adecuadas (por ej., terapia con fármacos, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimientos médicos (por ej., cirugía, tratamiento radiante, calentamiento por hipertermia, transplante de médula ósea o células madre). En una forma de realización, las una o más terapias anticáncer o procedimientos médicos adecuados son seleccionadas entre el tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ej., fármaco quimioterapéutico), tratamiento radiante (por ej., rayos x, rayos γ, o haces de electrones, protones, neutrones o partículas ß), calentamiento por hipertermia (por ej., microondas, ultrasonido, ablación por radiofrecuencia), terapia con vacunas (por ej., vacuna contra el carcinoma hepatocelular con el gen AFP, vacuna contra el vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna contra el cáncer de mama con secreción GM-CSF alogénica, vacunas

contra péptidos de las células dendríticas), terapia génica (por ej., vector Ad5CMV-p53, MDA7 que codifica el adenovector, factor alfa de necrosis tumoral del adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ej., ácido aminolevulínico, motexafin lutetium), cirugía, o transplante de médula ósea y células madre.

En un decimooctavo aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En una forma de realización, los uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados son seleccionados entre un agente alquilante, incluyendo, pero no limitado a, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuona, carmofur, carmustina, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglucida, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfano, irofulveno, lomustina, manosulfano, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piposulfano, prednimustina, procarbazina, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, triazicuona, trietilenomelamina, triplatino

tetranitrato, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, incluyendo, pero no limitado a, aclarrubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, elsamitrucina, epirrubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarrubicina, plicamicina, valrrubicina y zorrubicina; un antimetabolito, incluyendo, pero no limitado a, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, azatioprina, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprima, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, incluyendo, pero no limitado a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetano, ipilimumab y tremelimumab; una hormona o un antagonista de hormonas, incluyendo, pero no limitado a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprólido, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, incluyendo, pero no limitado a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinoide, incluyendo, pero no limitado a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida,

isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero no limitado a, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero no limitado a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de la topoisomerasa, incluyendo, pero no limitado a, amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatocán, irinotecán (también el metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, incluyendo, pero no limitado a, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesilato, lapatinib, motesanib difosfato (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malato, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina) y vatalanib; un inhibidor de la transducción de señales direccionado, incluyendo, pero no limitado a, bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo, pero no limitado a, imiquimod, interferón-γ e interleuquina-2; y otros quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a, 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrélido, asparaginasa,

briostatina-1, cilengitida, elesclomol, eribulin mesilato (E7389),ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersen, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ej., temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ej., BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ej., PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ej., tanespimicina) e inhibidores de la farnesil-transferasa (por ej. tipifarnib). Preferentemente, el método para tratar un cáncer comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que incluye uno cualquiera o más compuestos como se describen en la presente, en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado entre capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón-γ, interleuquina-2 o erlotinib.

En un decimonoveno aspecto, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, un profármaco de estos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos o profármacos, o una formulación farmacéuticamente aceptable de estos compuestos o

profármacos. El compuesto puede ser individual o puede ser parte de una composición. En una forma de realización, se proveen métodos para tratar una enfermedad o condición en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, un profármaco de estos compuestos, una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos o profármacos, o una formulación farmacéuticamente aceptable de estos compuestos o profármacos en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para la enfermedad o condición.

En un vigésimo aspecto, la invención provee kits que incluyen uno cualquiera o más compuestos o composiciones de los mismos, como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el compuesto o la composición está envasado, por ej., en un frasco-ampolla, botella, frasco, que puede ser envasado adicionalmente, por ej., dentro de una caja, envuelta o bolsa; el compuesto o la composición está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos o una agencia de regulación similar para la administración a un mamífero, por ej., un ser humano; el compuesto o la composición está aprobado para la administración a un mamífero, por ej., un ser humano, para una enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa; el kit de la invención puede incluir instrucciones

escritas para el uso y/u otra indicación de que el compuesto o la composición es adecuado o está aprobado para su administración a un mamífero, por ej., un ser humano, para una enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa Raf; y el compuesto o la composición puede ser envasado en forma de dosis unitaria o dosis individual, por ej., píldoras, cápsulas, de dosis individual, o similares.

En los aspectos y las formas de realización que comprenden el tratamiento de una enfermedad o condición con uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, la invención provee métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1 en un sujeto que lo necesita, por ej., una enfermedad o condición caracterizada por actividad anormal de A-Raf, B-Raf y/o c-Raf-1 (por ej., actividad quinasa). En algunas formas de realización, los métodos de la invención pueden comprender la administración al sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1, una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores de Raf, como se describe en la presente. En una forma de realización, la enfermedad mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1 es seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo, pero no limitadas a,

demencia con infarto múltiple, lesión en la cabeza, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero no limitado a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, estrocitoma pilocítico, sarcoma, carcinoma (por ej., gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar (por ej., conducto biliar, colangiocarcinoma), colorrectal, de pulmón, de la vesícula biliar, de mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ej., linfoma histiocítico) neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero no limitadas a, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ej., síndromes de microangiopatía trombótica), ateroesclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación incluyendo, pero no limitado a, psoriasis, eczema, artritis y enfermedades y condiciones autoinmunes,

osteoartritis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo, pero no limitadas a, rechazo al transplante de órganos, enfermedad de injerto versus huésped y sarcoma de Kaposi asociado con HIV; enfermedades renales, quísticas o prostáticas, incluyendo, pero no limitadas a, nefropatía diabética, enfermedad poliquística del riñón, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, enfermedad poliquística del hígado, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad medular quística renal, nefronoftisis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitados a, obesidad; infección, incluyendo, pero no limitada a los virus de *Helicobacter pilori, hepatitis* e *influenza,* fiebre, HIV y sepsis; enfermedades pulmonares incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades de desarrollo genético, incluyendo, pero no limitadas a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome fasciocutaneoesquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-fasciocutáneo (CFC) y síndrome de la cresta neural, anormalidades que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endócrinas; y enfermedades

asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, pero no limitadas a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero no limitadas a, distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, fascioscapulohumerales, miotónicas, oculofaríngeas, distales y congénitas), enfermedades neuronales motoras (incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero no limitadas a, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de las uniones neuromusculares (incluyendo, pero no limitadas a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero no limitadas a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero no limitadas a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalina, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas musculares

(incluyendo, pero no limitadas a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmatil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa). En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer

ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

En los aspectos y las formas de realización que comprenden el tratamiento de una enfermedad o condición con uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, la invención provee métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por Raf activada por la mutante Ras en un sujeto que lo necesita, por ej., una enfermedad o condición caracterizada por una quinasa Raf activada por una mutación Ras. En algunas formas de realización, los métodos de la invención pueden comprender la administración al sujeto que padece de, o está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición mediada por Raf activada por la mutante Ras, una cantidad efectiva de uno cualquiera o más de inhibidores de Raf, como se describe en la presente. En una forma de realización, la enfermedad o

condición mediada por Raf activada por la mutante Ras es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

En los aspectos y las formas de realización que comprenden el tratamiento de una enfermedad o condición con uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad poliquística del riñón, dolor agudo y dolor crónico.

En los aspectos y las formas de realización que comprenden el tratamiento de una enfermedad o condición con uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, se proveen métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad o condición es un cáncer. En una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de

próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

En los aspectos y las formas de realización que comprenden el tratamiento de una enfermedad o condición con uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, se proveen métodos para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas formas de realización, los métodos pueden comprender la administración al sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, cáncer, una cantidad efectiva de uno cualquiera o más inhibidores de pan Raf, como se describen en la presente, en donde el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma, astrocitoma pilocítico, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata,

cáncer cervical, cáncer endometrial, tumores estromales gastrointestinales, cáncer medular de tiroides, angiogénesis tumoral, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de la niñez, leucemia celular plasmática y mieloma múltiple. En una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

En un vigésimoprimer aspecto, se pueden usar los compuestos, como se describen en la presente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por A-Raf, mediada por B-Raf o mediada por c-Raf-1, seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo, pero no limitadas a, demencia con infarto múltiple, lesión de la

cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero no limitadas a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, carcinoma (por ej., gastrointestinal, hepático, del tracto biliar (por ej., del conducto biliar, colangiocarcinoma), colorrectal, de pulmón, de la vesícula biliar, mamario, pancreático, tiroideo, renal, ovárico, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ej., linfoma histiocítico) neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero no limitadas a, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ej., síndromes de microangiopatía trombótica), ateroesclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, eczema, artritis y enfermedades y condiciones autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización,

reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo, pero no limitadas a, rechazo del transplante de órganos, enfermedad de injerto versus huésped y sarcoma de Kaposi asociado con HIV; enfermedades renales, quísticas o prostáticas, incluyendo, pero no limitadas a, nefropatía diabética, enfermedad poliquística del riñón, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata, enfermedad poliquística del hígado, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad medular quística renal, nefronoftisis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitados a, obesidad; infección, incluyendo, pero no limitada a los virus de *Helicobacter pilori, hepatitis* e *influenza*, fiebre, HIV y sepsis; enfermedades pulmonares incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades de desarrollo genético, incluyendo, pero no limitadas a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome fasciocutaneoesquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-fasciocutáneo (CFC) y síndrome de la cresta neural, anormalidades que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o

degeneración muscular, incluyendo, pero no limitadas a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero no limitadas a, distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, fascioescapulohumerales, miotónicas, oculofaríngeas, distales y congénitas), enfermedades neuronales motoras (incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero no limitadas a, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, pero no limitadas a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero no limitadas a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea), enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero no limitadas a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalina, miopatía miotubular y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas musculares (incluyendo, pero no limitadas a,

deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmatil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa). En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer medular de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la

vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

En un vigésimosegundo aspecto, se pueden usar los compuestos, como se describen en la presente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una Raf activada por una mutante Ras, seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

En un vigésimotercer aspecto, se pueden usar los compuestos, como se describen en la presente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad poliquística del riñón, dolor agudo

y dolor crónico.

En un vigesimocuarto aspecto, los compuestos, como se describen en la presente, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata y cáncer del tracto biliar.

En un vigesimoquinto aspecto, los compuestos, como se describen en la presente, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer

colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

En un vigesimosexto aspecto, se proveen los compuestos, como se describen en la presente, para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por A-Raf, mediada por B-Raf o mediada por c-Raf-1 seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo, pero no limitado a, demencia con infartos múltiples, lesión de la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero no limitadas a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, carcinoma (por ej., gastrointestinal, hepático, del tracto biliar (por ej., del conducto biliar, colangiocarcinoma), colorrectal, del pulmón, de la vesícula biliar, mamario, pancreático, de tiroides, renal, ovárico, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ej., linfoma histiocítico), neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a,

dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero no limitadas a, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ej., síndromes de microangiopatía trombótica), ateroesclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, eczema, artritis y enfermedades y condiciones autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo, pero no limitadas a, rechazo del transplante de órganos, enfermedad de injerto versus huésped y sarcoma de Kaposi asociado con HIV; enfermedades renales, quísticas o prostáticas, incluyendo, pero no limitadas a, nefropatía diabética, enfermedad poliquística del riñón, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata, enfermedad poliquística del hígado, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad medular quística del riñón, nefronoftisis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitados a, obesidad; infección, incluyendo, pero no limitada a, virus de *Helicobacter pilori, hepatitis* e *influenza*, fiebre, HIV y sepsis; enfermedades pulmonares incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (COPD) y síndrome de la insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades de desarrollo genético, incluyendo, pero no limitadas a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome fasciocutaneoesquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-fasciocutáneo (CFC) y síndrome de la cresta neural, anormalidades que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endócrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, pero no limitadas a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero no limitadas a, distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, fascioscapulohumerales, miotónicas, oculofaríngeas, distales y congénitas), enfermedades neuronales motoras (incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero no limitadas a, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, pero no limitadas a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas

(incluyendo, pero no limitadas a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero no limitadas a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalina, miopatía miotubular y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, pero no limitadas a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmatil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa). En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales,

leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

En un vigesimoséptimo aspecto, se proveen los compuestos, como se describen en la presente, para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una Raf activada por una mutante Ras seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón,

cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

En un vigésimooctavo aspecto, se proveen los compuestos, como se describen en la presente, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad poliquística del riñón, dolor agudo y dolor crónico.

En un vigésimonoveno aspecto, se proveen los compuestos, como se describen en la presente, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata y cáncer del tracto biliar.

En un trigésimo aspecto, se proveen los compuestos, como se describen en la presente, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto

biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda. En una forma de realización, la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

Uno cualquiera o más de los compuestos, como se proveen en la presente, demuestran una actividad inhibidora deseable sobre las quinasas Raf, incluyendo perfiles de actividad deseables dentro de las quinasas Raf con selectividad con relación a las otras quinasas. En algunas formas de realización, los compuestos, como se proveen en la presente, demuestran una inhibición de la proliferación de las líneas celulares tumorigénicas que son activadas por una mutación de Ras. Los compuestos demuestran además una o más propiedades deseables, incluyendo mejores propiedades farmacocinéticas, mayor solubilidad, menor inhibición de Cyp, y similares.

Aspectos y formas de realización adicionales resultarán evidentes de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se aplican a menos que se indique expresamente

lo contrario:

Todos los átomos mencionados dentro de una fórmula o compuesto descripto en la presente, ya sea dentro de una estructura provista, o dentro de las definiciones de variables relacionadas con la estructura, incluyen también cualquier isótopo de los mismos, a menos que se indique claramente lo contrario. Se entiende que para un átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en relaciones de acuerdo con su existencia natural, o uno o más átomos particulares pueden estar aumentados con respecto a uno o más isótopos usando métodos de síntesis conocidos por los expertos en el arte. Así, el hidrógeno incluye, por ejemplo, ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H; el carbono incluye, por ejemplo, ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C; el oxígeno incluye, por ejemplo, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O; el nitrógeno incluye, por ejemplo, ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N; el azufre incluye, por ejemplo, ^{32}S, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{37}S, ^{38}S; el flúor incluye, por ejemplo, ^{17}F, ^{18}F, ^{19}F; el cloro incluye, por ejemplo, ^{35}Cl, ^{36}Cl, ^{37}Cl, ^{38}Cl, ^{39}Cl; y similares.

"Halógeno" se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Alquilo inferior", solo o en combinación, significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 6 átomos

de carbono (a menos que se defina específicamente) que incluye un alquilo de cadena recta o un alquilo de cadena ramificada. El grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada es químicamente factible y puede estar unido a cualquier punto disponible para proveer un compuesto estable. En muchas formas de realización, un alquilo inferior es un grupo alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 2, átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. Un "alquilo inferior" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 substituyentes, en donde los substituyentes son como se indica. Por ejemplo "alquilo inferior substituido con flúor" denota un grupo alquilo inferior substituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, en donde preferentemente el alquilo inferior es substituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substitución de alquilo inferior en otra parte, son químicamente factibles y pueden estar unidas a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Alquenilo inferior", solo o en combinación, significa un hidrocarburo recto o ramificado que contiene 2 a 6

átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) y por lo menos uno, preferentemente 1 a 3, más preferentemente 1 a 2, más preferentemente aún un, doble enlace carbono a carbono. Los enlaces dobles carbono a carbono pueden estar contenidos dentro de una parte de cadena recta o ramificada. El grupo alquenilo inferior de cadena recta o ramificada es químicamente factible y puede unirse a cualquier punto disponible para proveer un compuesto estable. Ejemplos de grupos alquenilo inferior incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y similares. Un "alquenilo inferior" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3, substituyentes, en donde los substituyentes son como se indicó. Por ejemplo "alquenilo inferior substituido con flúor" denota un grupo alquenilo inferior substituido con uno o más átomos de flúor, en donde preferentemente el alquenilo inferior es substituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substitución de alquenilo inferior en otra parte, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Alquinilo inferior", sólo o en combinación, significa

un hidrocarburo recto o ramificado que contiene 2 a 6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) que contiene por lo menos un enlace, preferentemente un enlace, triple carbono a carbono. El grupo alquinilo inferior de cadena recta o ramificada es químicamente factible y puede unirse a cualquier punto disponible para proveer un compuesto estable. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, y similares. A "alquinilo inferior" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 substituyentes, en donde los substituyentes son como se indicó. Por ejemplo "alquinilo inferior substituido con flúor" denota un grupo alquinilo inferior substituido con uno o más átomos de flúor, en donde preferentemente el alquinilo inferior es substituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substitución de alquinilo inferior en otra parte, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Cicloalquilo" se refiere sistemas de anillo de carbono monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, de 3 a 10, también 3 a 8, más

preferentemente 3 a 6, miembros del anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Un "cicloalquilo" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3, substituyentes, en donde los substituyentes son como se indicó. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substitución de cicloalquilo en otra parte, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos en donde de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo son reemplazados por heteroátomos de O, S o N, y son opcionalmente fusionados con benzo o heteroarilo de 5 a 6 miembros del anillo. El heterocicloalquilo también puede incluir S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. El heterocicloalquilo también puede incluir compuestos en donde un carbono del anillo puede ser substituido con oxo, es decir, el carbono del anillo es un grupo carbonilo, tal como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo heterocicloalquilo es en un átomo de carbono o nitrógeno, de tal modo que se retiene un anillo estable. Los ejemplos

de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo y dihidroindolilo. Un "heterocicloalquilo" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3, substituyentes, en donde los substituyentes son como se indicó. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substituciones de heterocicloalquilo en otra parte, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, que contiene hidrocarburos aromáticos, tales como fenilo o naftilo, que puede ser fusionado opcionalmente con un cicloalquilo de preferentemente 5 a 7, más preferentemente 5 a 6, miembros del anillo. Un "arilo" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3, substituyentes, en donde los substituyentes son como se indicó. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substituciones de arilo en otra parte, son químicamente

factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Heteroarilo", solo o en combinación, se refiere a una estructura de anillo aromática monocíclica que contiene 5 o 6 átomos del anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1 a 4, más preferentemente 1 a 3, aún más preferentemente 1 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S y N. Heteroarilo también puede incluir S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo heteroarilo, de tal modo que se provee un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinaoxalilo, indolizinilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo e indolilo. Un "heteroarilo" puede ser substituido independientemente, como se describe en la presente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3, substituyentes, en donde los

substituyentes son como se indicó. Se entiende que cualquiera de tales substituciones, o substituciones de heteroarilo en otra parte, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Alcoxi inferior" denota el grupo $-OR^a$, en donde R^a es alquilo inferior. Un "alcoxi inferior" puede ser substituido independientemente, es decir, R^a es alquilo inferior substituido con uno o más substituyentes, como se indica en la presente. Preferentemente, la substitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4 o 5 substituyentes, también 1, 2 o 3 substituyentes. Por ejemplo "alcoxi inferior substituido con flúor" denota alcoxi inferior en donde el alquilo inferior es substituido con uno o más átomos de flúor, en donde preferentemente el alcoxi inferior es substituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que las substituciones en alcoxi, o la substitución alcoxi de otras partes, son química factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Alquiltio inferior" denota el grupo $-SR^b$, en donde R^b es alquilo inferior. Un "alquiltio inferior" puede ser substituido independientemente, es decir, R^b es alquilo inferior substituido con uno o más substituyentes, como se indica en la presente. Preferentemente, la substitución de

alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4 o 5 substituyentes, también 1, 2 o 3, substituyentes. Por ejemplo "alquiltio inferior substituido con flúor" denota alquiltio inferior en donde el alquilo inferior es substituido con uno o más átomos de flúor, en donde preferentemente el alquiltio inferior es substituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que las substituciones en alquiltio, o la substitución alquiltio de otras partes, son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

"Mono-alquilamino" denota el grupo $-NHR^c$ en donde R^c es alquilo inferior. "Di-alquilamino" denota el grupo $-NR^cR^d$, en donde R^c y R^d son independientemente alquilo inferior. "Cicloalquilamino" denota el grupo $-NR^eR^f$, en donde R^e y R^f se combinan con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en donde el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N o S, y también puede ser substituido adicionalmente con uno o más de alquilo inferior. Ejemplos de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros incluyen, pero no están limitados a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina y tiomorfolina. Se entiende que cuando mono-alquilamino, di-alquilamino o cicloalquilamino son substituyentes en otras partes, estos

son químicamente factibles y pueden unirse a cualquier átomo disponible para proveer un compuesto estable.

Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento", "terapia", "terapias", y términos similares, se refieren a la administración de material, por ej., uno cualquiera o más compuestos, como se describen en la presente, en una cantidad efectiva para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o condición, es decir, indicación, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa Raf" se refiere a una enfermedad o condición en donde la función biológica de una proteína quinasa Raf (también denominada quinasa Raf o Raf), incluyendo cualquiera de proteína quinasa A-Raf, proteína quinasa B-Raf o proteína quinasa c-Raf-1, o cualquier mutación de la misma, afecta el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición, y/o en donde la modulación de Raf altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la Raf incluye una enfermedad o condición para la cual la modulación de Raf provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con inhibidores de Raf, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio

terapéutico al sujeto que padece de, o se encuentra en riesgo de padecer de, la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa A-Raf", y similares, se refiere a una enfermedad o condición en donde la función biológica de una proteína quinasa A-Raf (también denominada quinasa A-Raf o A-Raf), incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, afecta el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición y/o en donde la modulación de la A-Raf altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la A-Raf incluye una enfermedad o condición para la cual la inhibición de la A-Raf provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con un compuesto que inhibe la A-Raf, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio terapéutico al sujeto que padece de, o se encuentra en riesgo de padecer de, la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa B-Raf", y similares se refiere a una enfermedad o condición en donde la función biológica de una proteína quinasa B-Raf (también denominada quinasa B-Raf o B-Raf), incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, afecta el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición, y/o en donde la

modulación de la B-Raf altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la B-Raf incluye una enfermedad o condición para la cual la inhibición de la B-Raf provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con un compuesto que inhibe la B-Raf, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio terapéutico al sujeto que padece de, o que se encuentra en riesgo de padecer de, la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por una proteína quinasa mutante B-Raf V600E", y similares, se refiere a una enfermedad o condición en donde la función biológica de la proteína quinasa mutante B-Raf V600E (también denominada quinasa B-Raf V600E o B-Raf V600E) afecta el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición y/o en donde la modulación de la B-Raf V600E altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la B-Raf V600E incluye una enfermedad o condición para la cual la inhibición de la B-Raf V600E provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con un compuesto que inhibe la B-Raf V600E, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio terapéutico al sujeto que padece de, o que se encuentra en riesgo de padecer de, la

enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa c-Raf-1", y similares, se refiere a una enfermedad o condición en donde la función biológica de una proteína quinasa c-Raf-1 (también denominada quinasa c-Raf-1 o c-Raf-1), incluyendo cualesquiera mutaciones de la misma, afecta el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición, y/o en donde la modulación de la c-Raf-1 altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la c-Raf-1 incluye una enfermedad o condición para la cual la inhibición de la c-Raf-1 provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con un compuesto que inhibe la c-Raf-1, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio terapéutico al sujeto que padece de, o que se encuentra en riesgo de padecer de, la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o condición mediada por la proteína quinasa Raf activada por la mutante Ras", y similares, se refiere a una enfermedad o condición en la cual la función biológica de una proteína quinasa Raf es activada por una mutación en la proteína quinasa Ras, de tal modo que la quinasa Raf activada por la mutación Ras afecta el desarrollo, el curso y/o los

síntomas de la enfermedad o condición. La enfermedad o condición mediada por la quinasa Raf activada por la mutante Ras incluye una enfermedad o condición para la cual un inhibidor de la pan Raf, como se describió en la presente, provee un beneficio terapéutico, por ej., en donde el tratamiento con un compuesto que inhibe una A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E y c-Raf-1, incluyendo uno o más compuestos descriptos en la presente, provee un beneficio terapéutico al sujeto que padece de, o que se encuentra en riesgo de padecer de, la enfermedad o condición.

Como se usa en la presente, el término "inhibidor de la Raf" se refiere a un compuesto que inhibe por lo menos una de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, o cualesquiera mutaciones de las mismas, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de la quinasa Raf aceptado generalmente. Tales compuestos son preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteína quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Raf es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, los compuestos son selectivos con relación

a otras proteína quinasas incluyendo, pero no limitadas a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

Como se usa en la presente, el término "inhibidor de pan Raf" se refiere a un compuesto que inhibe por lo menos cada una de la B-Raf y la c-Raf-1, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de la quinasa B-Raf aceptado generalmente, y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de la quinasa c-Raf-1 aceptado generalmente comparable. El inhibidor de pan Raf puede ser, pero no es necesariamente, aproximadamente equipotente en cada una de la B-Raf y la c-Raf-1. Los compuestos son considerados aproximadamente equipotentes en cada una de la B-Raf y la c-Raf-1 si la relación de la CI_{50} para cualquiera de la B-Raf y la c-Raf-1 dividida por la CI_{50} para la otra de la B-Raf y la c-Raf-1 (por ej., la CI_{50} de la B-Raf dividida por la CI_{50} de la c-Raf-1) se encuentra en el rango de 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Tales compuestos son preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteína quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50}

para cualquiera de la B-Raf y la c-Raf-1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, los compuestos son selectivos con relación a otras proteína quinasas incluyendo, pero no limitadas a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. El inhibidor de pan Raf también puede inhibir a cualquiera o a ambas de la A-Raf y la B-Raf V600E, en donde preferentemente la inhibición de la A-Raf y/o la B-Raf V600E es aproximadamente equipotente con la inhibición de la B-Raf y la c-Raf-1. Los inhibidores de pan Raf preferidos inhiben a cada una de la A-Raf, la B-Raf, la c-Raf-1 y la B-Raf V600E con aproximadamente igual potencia, con una CI_{50} para cada una de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de la quinasa Raf aceptado generalmente. Si bien se entiende que se puede usar un inhibidor de pan Raf para tratar cualquier enfermedad o condición mediada por cualquiera de las quinasas A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E, la inhibición de cada una de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E provee efectos beneficiosos para el tratamiento de los cánceres, en particular cánceres que tiene una mutación en la vía Ras, tal como una mutación de Ras que

activa la quinasa Raf, por ej., cánceres que incluyen, pero no están limitados a, melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda. Tales compuestos también son beneficiosos en el tratamiento de cánceres mediados por la B-Raf V600E que se tornan resistentes a los inhibidores selectivos de la B-Raf V600E.

Como se usa en la presente, el término "forma sólida" se refiere a un preparado sólido (es decir, un preparado que no es gaseoso ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuado para la administración a un sujeto animal previsto para propósitos terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, un cocristal o un complejo amorfo, así como también cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser substancialmente cristalina, semicristalina o substancialmente amorfa. La forma sólida puede ser administrada directamente o usada en la preparación de una composición adecuada que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida se puede usar en una formulación que comprende por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente, el término material "substancialmente cristalino" comprende un material que tiene más de alrededor de 90% de cristalinidad; y un material "cristalino" comprende un material que tiene más de alrededor de 98% de cristalinidad.

Como se usa en la presente, el término material "substancialmente amorfo" comprende un material que tiene no más de alrededor de 10% de cristalinidad; y un material "amorfo" comprende un material que tiene no más de alrededor de 2% de cristalinidad.

Como se usa en la presente, el término material "semicristalino" comprende un material que tiene más de 10% de cristalinidad, pero no más de 90% de cristalinidad; preferentemente un material "semicristalino" comprende un material que tiene más de 20% de cristalinidad, pero no más de 80% de cristalinidad. En un aspecto de la presente invención, se puede preparar una mezcla de formas sólidas de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de formas sólidas amorfas y cristalinas, por ej., para proveer una forma sólida "semicristalina". Una forma sólida "semicristalina" como ésta se puede preparar por medio de métodos conocidos en el arte, por ejemplo, mezclando una forma sólida amorfa con una forma sólida cristalina en la relación deseada. En algunos casos, un compuesto mezclado con un ácido o una base forma un complejo amorfo; se puede preparar un sólido

semicristalino empleando una cantidad del componente del compuesto en exceso de la estequiometría del compuesto y el ácido o base en el complejo amorfo, dando por resultado así una cantidad del complejo amorfo que está basado en la estequiometría del mismo, con exceso del compuesto en una forma cristalina. La cantidad del compuesto en exceso usado en la preparación del complejo se puede ajustar para proveer la relación deseada entre complejo amorfo y compuesto cristalino en la mezcla resultante de formas sólidas. Por ejemplo, en donde el complejo amorfo de ácido o base y el compuesto tienen una estequiometría de 1:1, la preparación de dicho complejo con una relación molar de 2:1 entre el compuesto y el ácido o la base dará por resultado una forma sólida de 50% de complejo amorfo y 50% de compuesto cristalino. Una mezcla como ésta de formas sólidas puede ser beneficiosa como un producto de fármaco, por ejemplo, proporcionando un componente amorfo que tiene propiedades biofarmacéuticas mejoradas junto con el componente cristalino. El componente amorfo estaría más fácilmente biodisponible mientras que el componente cristalino tendría una biodisponibilidad retardada. Una mezcla de este tipo puede proveer una exposición rápida y extendida al compuesto activo.

Como se usa en la presente, el término "complejo" se refiere a una combinación de un compuesto farmacéuticamente

activo y una especie molecular adicional que forma o produce una nueva especie química en una forma sólida. En algunos casos, el complejo puede ser una sal, es decir, en donde la especie molecular adicional provee un contraión ácido/base a un grupo ácido/base del compuesto dando por resultado una interacción ácido:base que forma una sal típica. Si bien tales formas de sales son típicamente substancialmente cristalinas, también pueden ser formas parcialmente cristalinas, substancialmente amorfas o amorfas. En algunos casos, la especie molecular adicional, en combinación con el compuesto farmacéuticamente activo, forma un cocristal que no es una sal, es decir, el compuesto y la especie molecular no interactúan por medio de una interacción ácido:base típica, pero aún forman una estructura substancialmente cristalina. Los cocristales pueden formarse a partir de una sal del compuesto y una especie molecular adicional. En algunos casos, el complejo es un complejo substancialmente amorfo, que puede contener interacciones ácido:base tipo sal que no forman cristales de sal típicas, pero en cambio forman un sólido substancialmente amorfo, es decir, un sólido cuyo patrón de difracción de polvo de rayos X no exhibe picos agudos (por ej., exhibe un halo amorfo).

Como se usa en la presente, el término "estequiometría" se refiere a la relación molar de una

combinación de dos o más componentes, por ejemplo, la relación molar entre el ácido o la base y el compuesto que forma un complejo amorfo. Por ejemplo, una mezcla 1:1 de ácido o base con el compuesto (es decir, 1 mol de ácido o base por mol de compuesto) que da por resultado una forma sólida amorfa tiene una estequiometría de 1:1.

Como se usa en la presente, el término "composición" se refiere a un preparado farmacéutico adecuado para la administración a un sujeto para propósitos terapéuticos que contiene por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo, incluyendo cualquier forma sólida del mismo. La composición puede incluir por lo menos un componente farmacéuticamente aceptable para proveer una formulación mejorada del compuesto, tal como un vehículo o excipiente adecuado.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un organismo viviente que es tratado con compuestos, como se describen en la presente, incluyendo, pero no limitado a, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales de deportes, animales de interés comercial tales como el ganado vacuno, animales de granja tales como los caballos, o las mascotas tales como perros y gatos.

Como se usa en la presente, el término "propiedades biofarmacéuticas" se refiere a la acción farmacocinética de

un compuesto o complejo de la presente invención, incluyendo la disolución, absorción y distribución del compuesto durante la administración al sujeto animal. En sí, algunas formas sólidas de los compuestos, como se describen en la presente, tales como los complejos amorfos de los compuestos, como se describen en la presente, están previstos para proveer una mejor disolución y absorción del compuesto activo, que es reflejada típicamente en una C_{max} mejorada (es decir, la máxima concentración alcanzada en el plasma después de la administración del fármaco) y una AUC mejorada (es decir, el área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco versus el tiempo después de la administración del fármaco).

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que podrían hacer que un médico clínico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o condición a ser tratada y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que un material de este tipo sea esencialmente estéril, por ej., para inyectables.

En el presente contexto, el término "terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" indica que los materiales o la cantidad de material es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o condición

médica y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

En el presente contexto, los términos "sinergéticamente efectivo" o "efecto sinergético" indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación, proveen mejores efectos terapéuticos, mayores que el efecto aditivo que se esperaría en base al efecto de cada compuesto usado en forma individual.

Por "ensayo" se entiende la creación de condiciones experimentales y la reunión de datos con respecto a un resultado particular de la exposición a condiciones experimentales específicas. Por ejemplo, se pueden ensayar enzimas en base a la capacidad para actuar sobre un substrato detectable. Un compuesto se puede ensayar en base a su capacidad para ligarse a una molécula o moléculas objetivo particulares.

Como se usa en la presente, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica (es decir, aumentar o disminuir la actividad), especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un inhibidor de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ej., una enzima, mediante la disminución de la actividad de la biomolécula,

tal como una enzima. Tal actividad se indica típicamente en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) del compuesto para un inhibidor con respecto a, por ejemplo, una enzima.

En el contexto del uso, el testeado o el rastreado de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "contactar" significa que el o los compuestos se ubican en una proximidad suficiente de una molécula, complejo, célula, tejido, organismo u otro material especificado particular, de tal modo que pueden producirse interacciones de ligadura potenciales y/o reacciones químicas entre el compuesto y otro material especificado.

"Dolor" o una "condición de dolor" puede ser un dolor agudo y/o crónico, incluyendo, sin limitación, aracnoiditis; artritis (por ej., osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota); dolor de espalda (por ej., ciática, hernia de disco, espondilolistesis, radiculopatía); dolor por quemadura; dolor por cáncer; dismenorrea; cefaleas (por ej., migraña, cefaleas en racimos, cefaleas por tensión); dolor de cabeza y facial (por ej., neuralgia craneal, neuralgia trigeminal); hiperalgesia; hiperpatía; dolor inflamatorio (por ej., dolor asociado con síndrome del colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cistitis, dolor por infección

bacteriana, fúngica o viral); formación de queloide o tejido cicatrizal; trabajo o dolor de parto; dolor muscular (por ej., como resultado de polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, lesión por estrés repetido (por ej., calambre del escritor, síndrome del túnel carpiano, tendinitis, tenosinovitis)); síndromes de dolor miofacial (por ej., fibromialgia); dolor neuropático (por ej., neuropatía diabética, causalgia, neuropatía por atrapamiento, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, síndrome de distrofia simpático-refleja, dolor del miembro fantasma o post-amputación, neuralgia postherpética, síndrome del dolor central o dolor nervioso resultante de trauma (por ej., lesión de nervios), enfermedad (por ej., diabetes, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o tratamiento del cáncer); dolor asociado con trastornos de la piel (por ej., herpes zoster, herpes simple, tumores de la piel, quistes, neurofibromatosis); lesiones por deportes (por ej., cortes, esguinces, distensiones, lastimaduras, dislocaciones, fracturas, médula espinal, cabeza); estenosis espinal; dolor quirúrgico; alodinia táctil; trastornos temporomandibulares; enfermedad o lesión vascular (por ej., vasculitis, enfermedad arterial

coronaria, lesión por reperfusión (por ej., después de isquemia, accidente cerebrovascular o infartos del miocardio)); otro dolor de órganos o tejidos específico (por ej., dolor ocular, dolor de la córnea, dolor óseo, dolor del corazón, dolor visceral (por ej., riñón, vesícula biliar, gastrointestinal), dolor de las articulaciones, dolor dental, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, cólico renal, incontinencia urinaria); otra enfermedad asociada con dolor (por ej., anemia de las células falciformes, SIDA, herpes zoster, psoriasis, endometriosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), silicosis, sarcoidosis pulmonar, esofagitis, acidez estomacal, trastorno del reflujo gastroesofágico, úlcera estomacal y duodenal, dispepsia funcional, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana); o dolor debido a rechazo de injerto versus huésped o rechazos de aloinjertos.

Objetivos de las quinasas e indicaciones de la invención

Las proteína quinasas tienen roles clave en la propagación de señales bioquímicas en diversas vías biológicas. Se han descripto más de 500 quinasas, y las quinasas específicas han estado implicadas en un amplio rango de enfermedades o condiciones (es decir, indicaciones), incluyendo, por ejemplo, sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria,

enfermedad neurológica y otras enfermedades. Como tales, las quinasas representan puntos de control importantes para la intervención terapéutica de moléculas pequeñas. A continuación se presenta la descripción de las proteína quinasas Raf objetivo contempladas por la presente invención:

A-Raf: La quinasa A-Raf objetivo (es decir, homólogo 1 del oncogén viral 3611 del sarcoma de ratón v-raf) es una serina/treonina quinasa de 67,6 kDa codificada por el cromosoma Xp11.4-p11.2 (símbolo: ARAF). La proteína madura comprende el RBD (es decir, el dominio de ligadura Ras) y el dominio del dedo de zinc tipo éster de forbol/DAG y está involucrada en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo. Los inhibidores de la A-Raf pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como demencia con infartos múltiples, lesión de la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero no limitadas a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ej., colorrectal, pulmonar, mamario, pancreático, tiroideo, renal, ovárico), linfoma (por ej., linfoma histiocítico), neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y

migraña; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, pero no limitadas a, reestenosis vascular, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero no limitadas a, distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, fascioescapulohumerales, miotónicas, oculofaríngeas, distales y congénitas), enfermedades neuronales motoras (incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero no limitadas a, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, pero no limitadas a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero no limitadas a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea), enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero no limitadas a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad el núcleo central, miopatía nemalina, miopatía miotubular y parálisis

periódica) y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, pero no limitadas a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmatil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

B-Raf: La quinasa B-Raf objetivo (es decir, el homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma de ratón v-raf) es una serina/treonina quinasa de 84,4 kDa codificada por el cromosoma 7q34 (símbolo: BRAF). La proteína madura comprende los dominios RBD (es decir, el dominio de ligadura Ras), C1 (es decir, la región conservada 1 de la proteína quinasa C) y STK (es decir, la serina/treonina quinasa).

La quinasa B-Raf objetivo está involucrada en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo y puede tener un rol en las respuestas postsinápticas de las neuronas del hipocampo. En sí, los genes de la familia RAF codifican a las quinasas que son reguladas por Ras y median en las respuestas celulares a las señales de crecimiento. De hecho, la quinasa B-Raf es un componente clave de la vía de señalización de quinasas

RAS->Raf->MEK->ERK/MAP, que tiene un rol fundamental en la regulación del crecimiento, división y proliferación celular, y, cuando es activada constitutivamente, causa tumorigénesis. Entre las diversas isoformas de la quinasa Raf, el tipo B, o B-Raf, es el activador más fuerte de la señalización de la quinasa MAP corriente abajo.

El gen BRAF está mutado frecuentemente en una variedad de tumores humanos, especialmente en el melanoma maligno y el carcinoma de colon. La mutación más común informada era una transversión de sentido erróneo de timina (T) a adenina (A) en el nucleótido 1796 (T1796A; el cambio de aminoácido en la proteína B-Raf es Val<600> a Glu<600>) observado en 80% de los tumores de melanoma malignos. El análisis funcional revela que esta transversión es la única mutación detectada que causa la activación constitutiva de la actividad quinasa B-Raf, independiente de la activación de RAS, mediante la conversión de la B-Raf en una proteína de transformación dominante. En base a precedentes, los tumores humanos desarrollan resistencia a los inhibidores de quinasa mediante la mutación de un aminoácido específico en el dominio catalítico como el "portero". (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). La mutación de Thr-529 en BRAF a Ile es anticipada así como un mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF, y esto se puede considerar como una transición en el codón 529 de ACC a

ATC.

Niihori y col., informan que en 43 individuos con el síndrome cardio-fascio-cutáneo (CFC), identificaron dos mutaciones KRAS heterocigotas en tres individuos y ocho mutaciones de BRAF en 16 individuos, lo que sugiere que la disregulación de la vía RAS-RAF-ERK es una base celular común para los tres trastornos relacionados (Niihori y col., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

c-Raf-1: La quinasa c-Raf-1 objetivo (es decir, el homólogo 1 del oncogén viral del sarcoma de ratón v-raf) es una STK de 73,0 kDa codificada por el cromosoma 3p25 (símbolo: RAF1). La c-Raf-1 puede ser direccionada a la mitocondria por BCL2 (es decir, el oncogén de la leucemia de las células B 2) que es un regulador de la muerte celular apoptótica. La c-Raf-1 activa mejora la resistencia mediada por BCL2 a la apoptosis, y la c-Raf-1 fosforila a BAD (es decir, la proteína que liga BCL2). La c-Raf-1 está implicada en carcinomas, incluyendo el carcinoma de las células colorrectales, ováricas, pulmonares y renales. La c-Raf-1 también está implicada como un importante mediador de la angiogénesis tumoral (Hood, J.D. y col., 2002, Science 296, 2404). Los inhibidores de la C-Raf-1 también pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos (Crump, Curr. Farm. Des. 2002, 8(25):2243-8). Los activadores de

Raf-1 pueden ser útiles como tratamiento para los tumores neuroendócrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas y feocromocitoma (Kunnimalaiyaan y col., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

Los inhibidores de A-Raf, B-Raf y/o C-Raf-1 pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades o condiciones mediadas por A-Raf, mediadas por B-Raf o mediadas por c-Raf-1, seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo, pero no limitadas a, demencia con infartos múltiples, lesión de la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero no limitadas a, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, carcinoma (por ej., gastrointestinal, hepático, del tracto biliar (por ej., del conducto biliar, colangiocarcinoma), colorrectal, pulmonar, de la vesícula biliar, mamario, pancreático, tiroideo, renal, ovárico, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ej., linfoma histiocítico) neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores estromales gastrointestinales, tumores neuroendócrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer de pulmón de las células pequeñas,

sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero no limitadas a, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ej., síndromes de microangiopatía trombótica), ateroesclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación incluyendo, pero no limitado a, psoriasis, eczema, artritis y enfermedades y condiciones autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo, pero no limitadas a, rechazo del transplante de órganos, enfermedad de injerto versus huésped y sarcoma de Kaposi asociado con HIV; enfermedades renales, quísticas o prostáticas, incluyendo, pero no limitadas a, nefropatía diabética, enfermedad poliquística del riñón, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata, enfermedad poliquística del hígado, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad medular quística del riñón, nefronoptisis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitados a, obesidad; infección, incluyendo, pero no limitada a, virus de *Helicobacter pilori, hepatitis* e

influenza, fiebre, HIV y sepsis; enfermedades pulmonares, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de la insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades de desarrollo genético, incluyendo, pero no limitadas a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome fasciocutaneoesquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-fasciocutáneo (CFC) y síndrome de la cresta neural, anormalidades que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endócrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, pero no limitadas a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero no limitadas a, las distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, fascioescapulohumeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades neuronales motoras (incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero no limitadas a, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, pero no limitadas a, miastenia grave, síndrome

de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero no limitadas a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea), enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero no limitadas a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalina, miopatía miotubular, y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas musculares (incluyendo, pero no limitadas a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmatil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

Ensayos de la actividad de quinasa

Una variedad de diferentes ensayos para la actividad quinasa se pueden utilizar para el ensayo con respecto a los moduladores activos y/o para determinar la especificidad de un modulador para una quinasa particular o un grupo de quinasas. Además del ensayo mencionado en los ejemplos más abajo, un experto en el arte conocerá otros

ensayos que se pueden utilizar y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos concernientes a las quinasas describen ensayos que se pueden usar.

Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de ligadura. Por ejemplo, este tipo de ensayo puede ser realizado o bien en un formato de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), o usando un formato AlfaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado) variando los reactivos dadores y aceptores que están unidos a la estreptavidina o el anticuerpo específico del fósforo.

Técnicas de síntesis orgánica

Un amplio conjunto de técnicas de síntesis orgánica existen en el arte para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos de síntesis orgánica se describen en detalle en fuentes de referencia estándar utilizadas por los expertos en el arte. Un ejemplo de una referencia de este tipo es, Marzo, 1994, "Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure", Nueva York, McGraw Hill. Así, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de la función quinasa se encuentran fácilmente disponibles para los expertos en el arte de la síntesis química orgánica.

Formas alternativas del compuesto o derivados

Los compuestos contemplados en la presente se describen con referencia a las fórmulas genéricas y a los compuestos específicos. Además, los compuestos, como se describen en la presente, pueden existir en una cantidad de formas o derivados diferentes, todos dentro del alcance de la presente invención. Formas alternativas o derivados, incluyen, por ejemplo, (a) profármacos y metabolitos activos, (b) tautómeros, isómeros (incluyendo los estereoisómeros y regioisómeros) y las mezclas racémicas, (c) sales farmacéuticamente aceptables y (d) formas sólidas, incluyendo diferentes formas de cristales, sólidos polimorfos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de los mismos, y otras formas.

(a) Profármacos y metabolitos

Además de las presentes fórmulas y compuestos descriptos en la presente, la invención también incluye profármacos (profármacos farmacéuticamente aceptables en general), derivados metabólicos activos (metabolitos activos), y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que, cuando son metabolizados bajo condiciones fisiológicas o cuando son convertidos por solvólisis, dan el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos, o

hidratos de los compuestos activos. Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proveer una o más ventajas en cuanto a manipulación, administración y/o propiedades metabólicas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabólisis, el grupo éster es dividido para dar el fármaco activo. Los ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres de un grupo de ácido carboxílico, o derivados S-acilo o O-acilo de los grupos tiol, alcohol o fenol. En este contexto, un ejemplo común es un éster alquílico de un ácido carboxílico. Los profármacos también pueden incluir variantes en donde un grupo -NH del compuesto ha sufrido acilación, tal como la posición 1 del anillo de pirrolo[2,3-b]piridina o el nitrógeno del grupo sulfonamida de compuestos, como se describen en la presente, en donde la división del grupo acilo provee el grupo -NH libre del fármaco activo. Algunos profármacos son activados enzimáticamente para dar el compuesto activo, o un compuesto puede sufrir una reacción química adicional para dar el compuesto activo. Los profármacos pueden pasar de la forma de profármaco a la forma activa en un solo paso o pueden tener una o más formas intermedias que pueden tener actividad o pueden ser inactivas.

Como se describe en "*The Practice of Medicinal Chemistry*", Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San

Diego, CA, 2001), los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, los profármacos bioprecursores y los profármacos vehículo. En general, los profármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto del fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto del fármaco activo comprende una reacción o proceso metabólico que es uno de los siguientes tipos:

Reacciones oxidativas: Las reacciones oxidativas son ilustradas sin limitación por reacciones tales como oxidación de alcohol, carbonilo y funcionalidades ácidas, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos aromáticos, oxidación de enlaces dobles carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como también otras reacciones oxidativas.

Reacciones reductoras: Las reacciones reductoras son

ilustradas sin limitación por reacciones tales como la reducción de las funcionalidades carbonilo, la reducción de las funcionalidades alcohol y los enlaces dobles carbono-carbono, la reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.

Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: Las reacciones sin cambio en el estado de oxidación son ilustradas sin limitación por reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, división hidrolítica de enlaces simples carbono-nitrógeno, división hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevas uniones atómicas resultantes de las reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, remoción de la molécula de haluro de hidrógeno y otras reacciones como éstas.

Los profármacos vehículo son compuestos de fármacos que contienen una parte de transporte, por ej., que mejora la captación y/o el suministro localizado a uno o más sitios de acción. Convenientemente para un profármaco vehículo de este tipo, la unión entre la parte de fármaco y la parte de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto del fármaco, el profármaco y cualquier parte de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para los profármacos en donde la parte de transporte está prevista

para aumentar la captación, típicamente la liberación de la parte de transporte debería ser rápida. En otros casos, es conveniente utilizar una parte que provee una liberación lenta, por ej., algunos polímeros u otras partes, tales como las ciclodextrinas. (Ver, por ej., Cheng y col., Publ. de patente U.S. No. 20040077595, Solic. No. 10/656.838, incorporada en la presente por referencia). Tales profármacos vehículo son frecuentemente ventajosos para los fármacos administrados oralmente. En algunos casos, la parte de transporte provee el suministro direccionado del fármaco, por ejemplo, el fármaco puede ser conjugado a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Los profármacos vehículo se pueden usar, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad por un sitio, menor toxicidad y reacciones adversas y/o mejora de la formulación del fármaco (por ej., estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisioquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede aumentar por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ej., alcoholes alifáticos. Wermuth, ver más arriba.

Los metabolitos, por ej., los metabolitos activos, se superponen con los profármacos, como se describen más

arriba, por ej., los profármacos bioprecursores. Así, tales metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados resultantes de los procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De estos, los metabolitos activos son compuestos derivados farmacológicamente activos de este tipo. Para los profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o de menor actividad que el producto metabólico. Para los metabolitos activos, el compuesto original puede ser o bien un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo. Por ejemplo, en algunos compuestos, uno o más grupos alcoxi pueden ser metabolizados a grupos hidroxilo mientras retienen la actividad farmacológica y/o grupos carboxilo pueden ser esterificados, por ej., glucuronidación. En algunos casos, puede haber más de un metabolito, en donde uno o más metabolitos intermedios son metabolizados adicionalmente para proveer un metabolito activo. Por ejemplo, en algunos casos un compuesto derivado resultante de la glucuronidación metabólica puede ser inactivo o de baja actividad, y puede ser metabolizado adicionalmente para proveer un metabolito activo.

Los metabolitos de un compuesto pueden ser identificados usando técnicas de rutina conocidas en el arte, y sus actividades son determinadas usando tests tales

como los descriptos en la presente. Ver, por ej., Bertolini y col., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan y col., 1997, *J. Farm. Sci.* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, ver más arriba.

(b) Tautómeros, estereoisómeros y regioisómeros

Se entiende que algunos compuestos pueden presentar tautomerismo. En tales casos, las fórmulas provistas en la presente ilustran expresamente sólo una de las posibles formas tautoméricas. Por lo tanto debe entenderse que las fórmulas provistas en la presente pretenden representar cualquier forma tautomérica de los compuestos ilustrados y no deben limitarse solamente a la forma tautomérica específica ilustrada por los dibujos de las fórmulas.

Igualmente, algunos de los compuestos, como se describen en la presente, pueden existir como estereoisómeros, es decir, que tienen la misma conectividad atómica de los átomos unidos en forma covalente, pero difieren en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas (por ej., enantiómeros o diastereómeros). Así, tales compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros simples (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tales como de orientación *cis* o *trans* de substituyentes en carbonos adyacentes de un doble enlace. Todos estos estereoisómeros simples, racematos y mezclas de los mismos están previstos dentro del alcance de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario y, todas estas formas estereoisoméricas están incluidas dentro de las fórmulas provistas en la presente.

En algunas formas de realización, un compuesto quiral, como se describe en la presente, se encuentra en una forma que contiene por lo menos 80% de un isómero individual (60% de exceso enantiomérico ("e.e.") o de exceso diastereomérico ("e.d.")), o por lo menos 85% (70% e.e. o e.d.), 90% (80% e.e. o e.d.), 95% (90% e.e. o e.d.), 97,5% (95% e.e. o e.d.) o 99% (98% e.e. o e.d.). Como entienden en general los expertos en el arte, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es diastereoméricamente puro y enantioméricamente puro. En algunas formas de realización, el compuesto está presente en una forma ópticamente pura, tal forma ópticamente pura es preparada y/o aislada por métodos conocidos en el arte (por ej., por técnicas de

recristalización, técnicas de síntesis quirales (incluyendo la síntesis de materiales de partida ópticamente puros), y separación cromatográfica usando una columna quiral.

(c) Sales farmacéuticamente aceptables

A menos que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en la presente incluye sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto. Así, los compuestos, como se describen en la presente, pueden encontrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables o pueden ser formulados como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetrakis, etc. Las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las cuales son administradas. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico mediante la alteración de las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la disminución del punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y el aumento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más altas del fármaco. Un compuesto, como se describió en la presente, puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o

ambos grupos funcionales, y por consiguiente puede reaccionar con cualquiera de una cantidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos tales como aquellas que contienen cloruro, bromuro, yoduro, clorhidrato, acetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinamato, citrato, decanoato, formato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetionato, isobutirato, gamma-hidroxibutirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, bencenosulfonato (es

decir, besilato), etanosulfonato (es decir esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir isetionato), metanosulfonato (es decir mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato (es decir napsilato), propanosulfonato, *p*-toluenosulfonato (es decir tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato, y trifluoroacetato. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas usando el ácido correspondiente apropiado.

Cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas, tales como aquellas que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, t-butilamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, zinc, amonio y mono-, di- o tri-alquilaminas (por ej., dietilamina), o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina y L-arginina. Por ejemplo, ver, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 19ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, pág. 1457, 1995. Estas sales de adición de bases farmacéuticamente

aceptables pueden ser preparadas usando la base correspondiente apropiada.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede ser disuelta en un solvente adecuado, tal como una solución acuosa o acuosa de alcohol que contiene el ácido apropiado y luego puede ser aislada evaporando la solución. En otro ejemplo, se puede preparar una sal haciendo reaccionar el ácido y la base libres en un solvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede ser preparada por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica apropiada.

(d) Otras formas de compuestos

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en el arte entienden que los compuestos y sales pueden existir en diferentes formas de cristales o polimórficas, o pueden ser formulados como cocristales, o pueden estar en forma amorfa, o pueden ser cualquier combinación de los mismos (por ej., parcialmente cristalino, parcialmente amorfo, o mezclas de polimorfos), todos los cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas. Mientras que las sales se forman por adición de ácido/base, es decir, una base libre o un

ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con una base de adición o un ácido de adición correspondiente, respectivamente, dando por resultado una interacción de carga iónica, los cocristales son una nueva especie química que se forma entre compuestos neutros, dando por resultado el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura de cristal.

En algunos casos, los compuestos, como se describen en la presente, son complejados con un ácido o una base, incluyendo las sales de adición de bases tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición de ácidos, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formato, fumarato, glutarato, clorhidrato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar los compuestos, como se describieron en la presente, con el ácido o la base, se forma preferentemente un complejo amorfo en lugar de un material cristalino, tal como una sal típica o cocristal. En algunos casos, la forma amorfa del complejo es

facilitada por un procesamiento adicional, tal como por secado por rociado, métodos mecanoquímicos, tales como compactación con rodillo o irradiación con microondas del compuesto original mezclado con el ácido o la base. Estos complejos amorfos proveen varias ventajas. Por ejemplo, la disminución de la temperatura de fusión con relación a la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como extrusión de masa fundida en caliente, para mejorar adicionalmente las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. También, el complejo amorfo es fácilmente friable, lo que provee una mejor compresión para cargar el sólido en una forma de cápsula o comprimido.

Adicionalmente, los compuestos, como se describen en la presente, pueden incluir formas hidratadas o solvatadas así como también no hidratadas o no solvatadas del compuesto identificado. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen tanto las formas hidratadas como las no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen compuestos, como se describen en la presente, en combinación con un solvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Formulaciones y administración

Los compuestos, como se describen en la presente, se usarán típicamente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, los compuestos, como se describen en la presente,

también se pueden usar para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales, y pueden ser administrados por vías diferentes, incluyendo la inyectable (es decir, parenteral, incluyendo endovenosa, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosa, rectal o por inhalación. Tales formas de dosificaciones deberían permitir al compuesto alcanzar las células objetivo. Otros factores son bien conocidos en el arte e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que hacen que el compuesto o composición tenga un efecto retardado. Las técnicas y formulaciones se pueden hallar en general en Remington: "*The Science and Practice of Pharmacy*", 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2005 (incorporado de este modo por referencia en la presente).

En algunas formas de realización, las composiciones comprenderán vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, ligantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, agentes complejantes, solubilizantes y tensioactivos, que se pueden elegir para facilitar la administración del compuesto por una vía particular. Ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de

celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas, y similares. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles, como solventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, soluciones estériles de agua para inyección (API), solución salina, solución de dextrosa, solución de Hank, solución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilenglicoles, parafina líquida, y similares. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, siloide, estearowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato de almidón sódico, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de ricino, aceite mineral, polietilenglicol (por ej., PEG 4000-8000), polioxietilenglicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa sódica, ácido algínico, caseína, copolímero

de ácido metacrílico-divinilbenceno, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ej., 2-hidroxipropil-.delta.-ciclodextrina), polisorbatos (por ej., polisorbato 80), cetrimida, TPGS (d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato), lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, éteres de polietilenglicol, éster de di-ácido graso de polietilenglicoles, o un éster de ácido graso de sorbitán polioxialquileno (por ej., éster de sorbitán polioxietilenado Tween®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, éster de ácido graso de sorbitán, por ej., un éster de ácido graso de sorbitán de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, lactosa monohidrato o lactosa secada por rociado, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrosem, quitosano, gelatina, HPMC (hidroxipropil-metilcelulosas), HPC (hidroxipropilcelulosa), hidroxietilcelulosa, y similares.

En algunas formas de realización, se puede usar la administración oral. Los preparados farmacéuticos para uso oral pueden ser formulados en formas de dosificación oral convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparados líquidos tales como jarabes, elixires y gotas

concentradas. Los compuestos, como se describen en la presente, pueden ser combinados con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, soluciones (por ej., soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas), y similares. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes oleosos, incluyendo aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación oral también pueden contener agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una sal del mismo tal como alginato de sodio; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartame; un agente saborizante natural o artificial, tal

como saborizante de menta piperita, aceite de gaulteria o cereza; o colorantes o pigmentos, que se pueden usar para la identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones. También se proveen núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados.

Los preparados farmacéuticos que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras de dos partes que se encajan hechas de gelatina ("gelcaps"), así como también cápsulas selladas, blandas, hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras de dos partes que se encajan pueden contener los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, ligantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, el compuesto activo puede ser disuelto o suspendido en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

En algunas formas de realización, se puede usar la inyección (administración parenteral), por ej.,

intramuscular, endovenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Los compuestos, como se describen en la presente, para inyección, pueden ser formulados en soluciones líquidas estériles, preferentemente en búferes o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Las dispersiones también pueden ser preparadas en soluciones no acuosas, tales como glicerol, propilenglicol, etanol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites vegetales. Las soluciones también pueden contener un conservante, tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. Además, los compuestos pueden ser formulados en forma sólida, incluyendo, por ejemplo, formas liofilizadas y ser redisueltos o suspendidos antes del uso.

En algunas formas de realización, se puede usar la administración transmucosa, tópica o transdérmica. En tales formulaciones de los compuestos, como se describen en la presente, se usan penetrantes apropiados para la barrera a ser penetrada. Tales penetrantes son conocidos generalmente en el arte, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la penetración. La administración transmucosa, por ejemplo, puede realizarse mediante sprays nasales o supositorios

(rectales o vaginales). Las composiciones de los compuestos, como se describen en la presente, para la administración tópica pueden ser formulados como aceites, cremas, lociones, ungüentos, y similares, eligiendo los vehículos apropiados conocidos en el arte. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C_{12}). En algunas formas de realización, los vehículos son seleccionados de tal modo que el ingrediente activo es soluble. Los emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes también pueden ser incluidos, así como también los agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para la aplicación tópica son formuladas preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas auto-emulsionante y agua en cuya mezcla se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de solvente (por ej., un aceite). Adicionalmente, la administración por vía transdérmica puede comprender un parche transdérmico o apósito tal como un vendaje impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en el arte. Para ser administrado en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente durante

todo el régimen de dosificación.

En algunas formas de realización, los compuestos son administrados como inhalantes. Los compuestos, como se describe en la presente, pueden ser formulados como polvo seco o una solución, suspensión o aerosol, adecuados. Los polvos y soluciones pueden ser formulados con aditivos adecuados conocidos en el arte. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como sales ácidas, alcalinas y búferes. Tales soluciones o suspensiones pueden ser administradas por inhalación a través de un spray, bomba, atomizadores o nebulizadores, y similares. Los compuestos, como se describen en la presente, también se pueden usar en combinación con otras terapias de inhalación, por ejemplo, corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesónido y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratroprio o tiotropio; vasodilatadores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como ADN de hebra simple o doble o

ARN, siARN; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrieno; antagonistas de citoquinas; inhibidores de proteasa; cromolín sódico; nedocril sódico; y cromoglicato sódico.

Las cantidades de los compuestos, como se describen en la presente, a ser administradas, pueden ser determinadas por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ej., la CI_{50} del compuesto versus el objetivo, o la actividad *in vivo* en modelos de eficacia en animales), los resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ej., vida media biológica o biodisponibilidad), la edad, el tamaño y el peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. La importancia de estos y otros factores es bien conocida por los expertos en el arte. En general, una dosis se encontrará en el rango de aprox. 0,01 a 50 mg/kg, también de aprox. 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se está tratando. Se pueden usar múltiples dosis.

Los compuestos, como se describen en la presente, también se pueden usar en combinación con otras terapias para el tratamiento de la misma enfermedad. Este uso combinado incluye la administración de los compuestos y una o más de otras terapias en diferentes momentos, o la coadministración del compuesto y de una o más de otras

terapias. En algunas formas de realización, la dosificación puede ser modificada por uno o más de los compuestos, como se describen en la presente, u otras terapias usadas en combinación, por ej., la reducción en la cantidad dosificada con relación a un compuesto o terapia usados en forma individual, por métodos bien conocidos por los expertos en el arte.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc., en donde la otra terapia o el otro procedimiento puede ser administrado en diferentes momentos (por ej., dentro de un corto plazo, tal como dentro de horas (por ej., 1, 2, 3, 4-24 horas), o dentro de un plazo más largo (por ej., 1 a 2 días, 2 a 4 días, 4 a 7 días, 1 a 4 semanas)) que un compuesto como se describe en la presente, o al mismo tiempo que un compuesto como se describe en la presente. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o un procedimiento médico que es administrado una vez o con poca frecuencia, tal como cirugía, junto con un compuesto como se describe en la presente, administrado dentro de un corto plazo o un plazo más prolongado, antes o después de la otra terapia o el procedimiento. En algunas formas de realización, la presente invención provee el suministro de un compuesto, como se describe en la presente, y una o más de otras terapias con fármacos suministradas por una vía de

administración diferente o por la misma vía de administración. El uso en combinación para cualquier vía de administración incluye el suministro de un compuesto, como se describe en la presente, y una o más de otras terapias de fármacos suministradas por la misma vía de administración juntos en cualquier formulación, incluyendo formulaciones en donde los dos compuestos están unidos químicamente de tal modo que mantienen su actividad terapéutica cuando son administrados. En un aspecto, la otra terapia con fármacos puede ser coadministrada con un compuesto como se describe en la presente. El uso en combinación por coadministración incluye la administración de coformulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas dentro de un corto plazo uno de otra (por ej., dentro de una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrados por la misma o por diferentes vías. La coadministración de formulaciones separadas incluye la coadministración por suministro a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo de inhalación, la misma jeringa, etc., o la administración desde dispositivos separados dentro de un corto plazo uno de otro. Las coformulaciones de un compuesto, como se describe en la presente, y una o más terapias de fármacos adicionales suministradas por la misma vía incluyen la

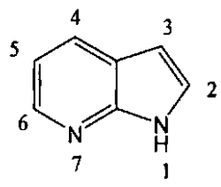
preparación de los materiales juntos, de tal modo que puedan ser administrados por un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que son modificados de tal modo que se unen químicamente, pero aún mantienen su actividad biológica. Tales compuestos unidos químicamente pueden tener una unión que se mantiene substancialmente *in vivo*, o la unión puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

EJEMPLOS

A continuación se proveen ejemplos relacionados con la síntesis y el uso de los compuestos como se describen en la presente. En la mayoría de los casos se pueden usar técnicas de síntesis y análisis alternativas. Métodos de síntesis adicionales se pueden usar en la síntesis de los compuestos como se describen en los siguientes ejemplos, tales como los métodos que se encuentran, por ejemplo, en la solicitud de patente U.S. número de serie 11/473.347 (ver también, publicación PCT WO2007002433), solicitud de patente U.S. número de serie 11/960.590 (número de publicación 2008/0167338), solicitud de patente U.S. número de serie 11/961.901 (número de publicación 2008/0188514), solicitud de patente U.S. número de serie 11/986.667 (ver también, publicación PCT WO2008064265), solicitud de patente provisoria U.S. número de serie 61/060.418,

solicitud de patente provisoria U.S. número de serie 61/054.445 y solicitud de patente PCT, PCT/US2008/070124, cuyas divulgaciones se incorporan de este modo por referencia con respecto a los métodos de preparación de los compuestos. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitativos ni restrictivos con respecto al alcance de la invención. Por ejemplo, en donde los compuestos adicionales son preparados siguiendo un protocolo de un Esquema para un compuesto particular, se entiende que las condiciones pueden variar, por ejemplo, cualquiera de los solventes, tiempos de reacción, reactivos, temperaturas, condiciones de trabajo, u otros parámetros de la reacción, se pueden variar empleando solventes, reactivos, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de trabajo, y similares, alternativos, como se encuentran fácilmente disponibles para un experto en el arte. En algunos ejemplos, el resultado de la espectrometría de masas indicado para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución de los isótopos de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tiene un substituyente bromo o cloro.

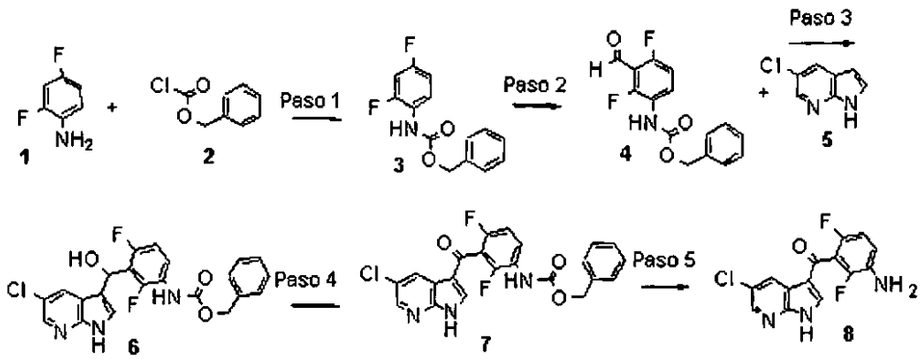
La numeración del anillo para la 1H-pirrolo[2,3-b]-piridina en los siguientes ejemplos es como sigue:



Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona.

Los compuestos de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona substituidos en la posición 4 o 5 fueron preparados mediante los siguientes esquemas.

Esquema 1



*Paso 1 - Preparación del éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**3**):*

A 2,4-difluoro-fenilamina (**1**, 7,0 ml, 70,0 mmoles) en 100 ml de diclorometano, se agregaron piridina (11 ml, 140,0 mmoles) y cloroformato de bencilo (**2**, 11,9 ml, 83,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se

concentró bajo vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de bisulfato de potasio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y se cristalizó a partir de hexanos para dar el compuesto deseado (**3**, 15,6 g, 85%).

*Paso 2 - Preparación del éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (**4**):*

En un matraz de base redonda se agregó el éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**3**, 3,83 g, 14,5 mmoles) en 148 ml de tetrahidrofurano. La solución se enfrió a -78°C y se agregó n-butilitio (1,60 M en hexano, 19,1 ml, 30,0 mmoles) durante 30 minutos seguido por la adición de 1,12 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y se cristalizó a partir de éter para dar el compuesto deseado (**4**, 3,0 g, 71%).

*Paso 3 - Preparación del éster bencílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-carbámico (**6**):*

En un matraz de base redonda se agregó 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5**, 0,524 g, 3,43 mmoles) en 5,00 ml

de metanol. Se agregaron hidróxido de potasio (0,800 g, 14,2 mmoles) y éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (**4**, 1,02 g, 3,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto deseado (**6**, 710 mg, 46%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 444.

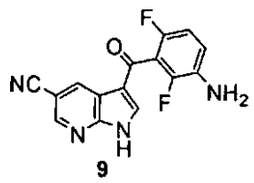
*Paso 4 - Preparación del éster bencílico del ácido [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-carbámico (**7**):*

En un matraz de base redonda se agregó el éster bencílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-carbámico (**6**, 1,01 g, 2,28 mmoles) en 5,00 ml de tetrahidrofurano. Se agregó peryodinano de Dess-Martin (1,20 g, 2,89 mmoles) de a porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado (**7**, 914 mg, 91%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 442.

*Paso 5 - Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**8**):*

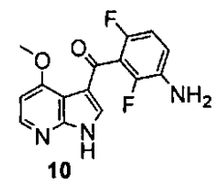
Se agregó el éster bencílico del ácido [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-carbámico (**7**, 800 mg, 1,81 mmoles) a 15,00 ml de hidróxido de sodio 10M y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para dar el compuesto deseado (**8**, 450 mg, 81%).

Se prepararon 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-5-carbonitrilo **9**, (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **10** y (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metanona **11**,



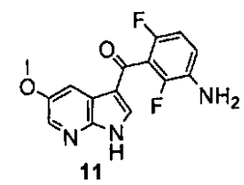
9

,



10

y

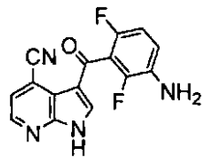


11

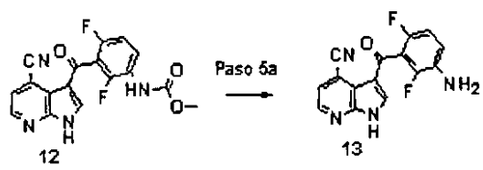
en forma similar al protocolo del Esquema 1, reemplazando 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **5** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo, 4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina, respectivamente, en el Paso 3.

Se preparó 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoil)-1H-

pirrolo[2,3-b]-piridina-4-carbonitrilo **13**



en forma similar, reemplazando la 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **5** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo en el Paso 3, dando por resultado el éster metílico del ácido carbámico junto con el éster bencílico. El éster metílico es llevado a través del Paso 4 y el éster metílico del ácido [3-(4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-carbámico (**12**) resultante se hizo reaccionar mediante el siguiente Paso 5a:



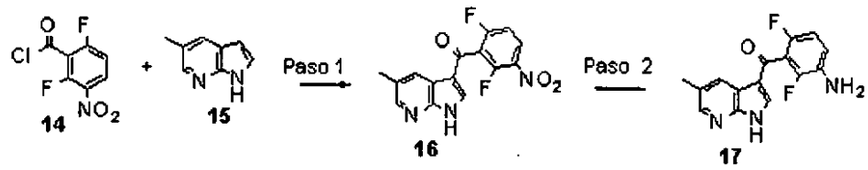
*Paso 5a - Preparación de 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo (**13**):*

Al éster metílico del ácido [3-(4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-carbámico (**12**, 0,290 g, 0,814 mmoles) en 3,0 ml de acetonitrilo a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó yodotrimetilsilano (0,431 ml, 3,03 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche,

luego se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano para dar un sólido marrón, que se usó sin purificación ulterior (**13**, 245 mg, 79,1% de pureza) o se purificó adicionalmente. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 299,0.

Se preparó (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metanona **17** en dos pasos a partir de cloruro de 2,6-difluoro-3-nitro-benzoilo **14** y 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **15** como se muestra en el Esquema 1a.

Esquema 1a



*Paso 1 - Preparación de (2,6-difluoro-3-nitro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**16**):*

A 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**15**, 2,00 g, 15,1 mmoles) y tricloruro de aluminio (11,6 g, 87,2 mmoles), se agregó nitrometano (63,1 ml, 1,16 moles), seguido por la adición de cloruro de 2,6-difluoro-3-nitro-benzoilo (**14**, 3,22 g, 14,5 mmoles). La reacción se colocó en un baño de aceite a 45°C y se agitó durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 30 ml de metanol. La reacción se diluyó luego con 200 ml de acetato de etilo y

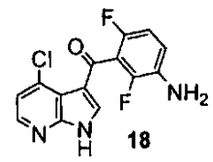
100 ml de agua y ácido clorhídrico 1N, dando por resultado un precipitado que se recogió para proveer el compuesto deseado (**16**, 2,761 g). Se recuperó compuesto adicional de la capa orgánica, se removió el solvente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 70% de acetato de etilo en hexano para proveer otros 126 mg del compuesto. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 317,9.

*Paso 2 - Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**17**):*

A (2,6-difluoro-3-nitro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**16**, 1,165 g, 3,672 mmoles), se agregaron 80 ml de acetato de etilo, seguido por cloruro estannoso, dihidrato (2,86 g, 12,6 mmoles). La suspensión se agitó en un baño de aceite a 65°C durante 18 horas, luego se vertió en un vaso con pico con 200 ml cada uno de agua y bicarbonato saturado. La suspensión lechosa resultante se trató con celite, luego se filtró al vacío a través de una almohadilla delgada de celite. Las capas claras resultantes del filtrado se separaron y los solventes se removieron de la capa de acetato de etilo. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto deseado con algunas impurezas. Este material se volvió a

purificar por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1 a 60% de metanol en diclorometano para dar el compuesto deseado (**17**, 760 mg). El ^{1}H NMR era consistente con la estructura del compuesto deseado. MS(ESI) $[M+H^{+}]^{+}$ = 288,5.

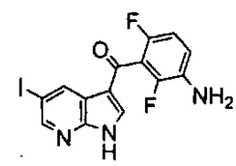
Se preparó (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **18**



18

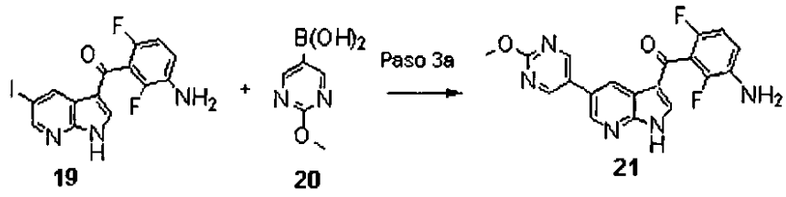
en forma similar al protocolo del Esquema 1a, reemplazando la 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **15** con 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Paso 1, y en el Paso 1a, el compuesto nitro se redujo en etanol usando hierro en lugar de cloruro estannoso, y la reacción se llevó a cabo a 85°C. MS(ESI) $[M+H^{+}]^{+}$ = 308,4.

Se preparó (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **19**



en forma similar al protocolo del Esquema 1a, reemplazando la 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **15** con 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el Paso 1. MS(ESI) $[M+H^{+}]^{+}$ =

399,9. Esto se hizo reaccionar adicionalmente para proveer (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona **21** a través del siguiente Paso 3a:



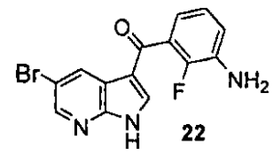
19 **20** **21**

*Paso 3a - Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**21**):*

En un frasco para microondas, se mezclaron (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**19**, 1,36 g, 3,41 mmoles), ácido 2-metoxi-pirimidina-5-borónico (**20**, 1,05 g, 6,81 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,25 g, 0,34 mmoles) en 22 ml de carbonato de potasio 1,00 M en agua y 18 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a 160°C en el microondas durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de una capa delgada de celite, y el lecho de celite se lavó con una mezcla de agua y acetato de etilo. Las dos capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

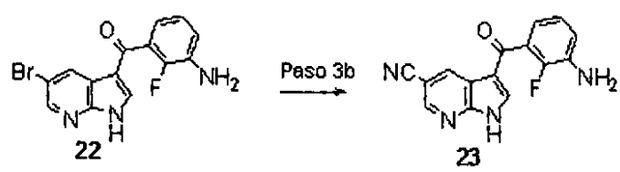
salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice flash eluyendo con acetato de etilo y diclorometano para proveer el compuesto deseado (**21**, 0,567 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 382,1.

Se preparó (3-amino-2-fluoro-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **22**



22

en forma similar al protocolo del Esquema 1a, reemplazando la 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **15** con 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y reemplazando el cloruro de 2,6-difluoro-3-nitro-benzoilo **14** con cloruro de 2-fluoro-3-nitro-benzoilo en el Paso 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 334,3 y 336,3. Esto se hizo reaccionar adicionalmente para proveer (3-amino-2-fluoro-fenil)-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **23** a través del siguiente Paso 3b:



22 **23**

*Paso 3 - Preparación de (3-amino-2-fluoro-fenil)-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**23**):*

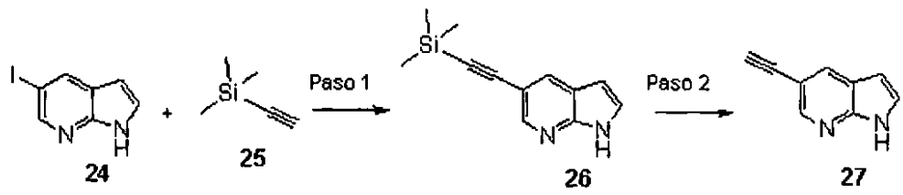
A (3-amino-2-fluoro-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metanona (**22**, 1,080 g, 3,232 mmoles) en un frasco, se agregó N,N-dimetilacetamida (2,90 ml, 31,2 mmoles). La suspensión se desgasificó haciendo burbujear argón y polvo de zinc (0,032 g, 0,48 mmoles), y se agregaron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,0568 g, 0,102 mmoles), cianuro de zinc (0,223 g, 1,90 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,053 g, 0,052 mmoles) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se calentó a 120°C, dando por resultado que la mayoría del sólido se disolvió, y la mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas, luego se enfrió a 100°C y se agregaron 8 ml de agua y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y cloruro de sodio saturado en agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo y se sonicó durante 30 minutos, después de lo cual el material precipitado se recogió por filtración para proveer el compuesto deseado como un sólido marrón tostado (**23**, 613 mg). Se recuperó material adicional del filtrado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos, las fracciones apropiadas se combinaron y el solvente se removió para proveer 42 mg adicionales. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ =

280,9.

Ejemplo 2: Síntesis of 5-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 27.

Se sintetizó 5-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **27** en dos pasos a partir de 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **24** como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



*Paso 1 - Preparación de 5-trimetilsilaniletinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**26**):*

5-Yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**24**, 0,303 g, 1,22 mmoles), (trimetilsilil)acetileno (**25**, 0,210 ml, 1,46 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,039 g, 0,055 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,0019 g, 0,010 mmoles) se disolvieron en trietilamina (19 ml, 0,14 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La trietilamina se removió bajo vacío, se agregaron 30 ml de agua al residuo, y se extrajo con 2 x 20 ml con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos

se retiraron por filtrado y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado como un sólido (**26**, 0,237 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 215,3.

*Paso 2 - Preparación de 5-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**27**):*

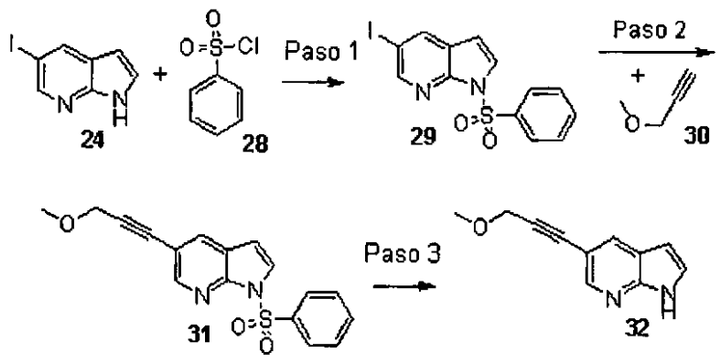
Se disolvió 5-trimetilsilaniletinil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (**26**, 0,235 g, 1,10 mmoles) en 16 ml de metanol, y se agregó carbonato de potasio (0,0152 g, 0,110 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado como un sólido (**27**, 0,155 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 143,3.

Ejemplo 3: Síntesis de 5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 32.

Se sintetizó 5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **32** en tres pasos a partir de 5-yodo-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina **24** como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



*Paso 1 - Preparación de 1-bencenosulfonil-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**29**):*

Se combinaron 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**24**, 0,521 g, 2,13 mmoles), bromuro de tetra-N-butilamonio (0,0689 g, 0,214 mmoles) e hidróxido de sodio 5.00 M en agua (5,50 ml, 0,0275 moles) en un matraz de base redonda. Se agregó de a gotas cloruro de bencenosulfonilo (**28**, 0,327 ml, 2,56 mmoles) en 5,0 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso 1M seguido por agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo

con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**29**, 0,702 g).

*Paso 2 - Preparación de 1-bencenosulfonil-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**31**):*

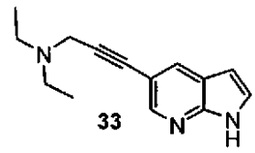
Se disolvieron 1-bencenosulfonil-5-yodo-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (**29**, 0,482 g, 1,23 mmoles), 3-metoxi-propino (**30**, 0,127 ml, 1,48 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,039 g, 0,056 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,0020 g, 0,010 mmoles) en 19 ml de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La trietilamina se removió bajo vacío y se agregaron 30 ml de agua al residuo, y se extrajo con 2 x 20 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado.

*Paso 3 - Preparación de 5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (**32**):*

Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvió 1-

bencenosulfonil-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (**31**, 0,541 g, 1,66 mmoles) en 13 ml de tetrahidrofurano y se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,00 M en 9,12 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó durante tres horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**32**, 0,215 g).

Se preparó dietil-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-prop-2-inil]-amina **33**



33

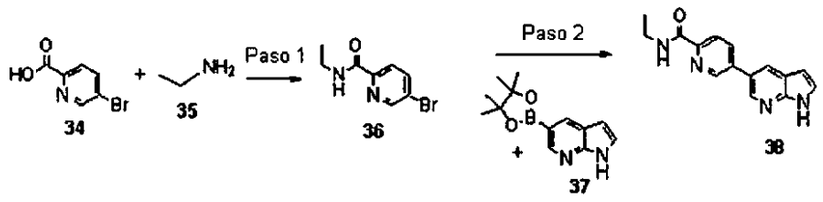
en forma similar al protocolo del Esquema 3, reemplazando el 3-metoxi-propino **30** con dietil-prop-2-inil-amina en el Paso 2.

Ejemplo 4: Síntesis de etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo-

[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico 38.

La etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico **38** se sintetizó en dos pasos a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico **34** como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



*Paso 1 - Preparación de la etilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (**36**):*

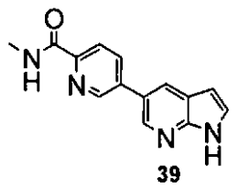
Se disolvió el ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (**34**, 0,417 g, 2,06 mmoles) en 19 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,633 g, 3,30 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (1,81 ml, 10,4 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,363 g, 2,68 mmoles), seguido por etilamida 2,00 M en tetrahidrofurano (**35**, 1,20 ml, 2,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se agregaron 1,5 ml de dimetilformamida y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**36**, 163 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$= 229,29, 231,3.

*Paso 2 - Preparación de la etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico (**38**):*

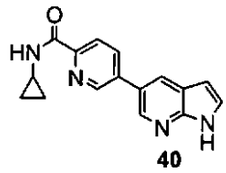
Se mezclaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**37**, 0,424 g, 1,74 mmoles), etilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (**36**, 0,159 g, 0,694 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,016 g, 0,014 mmoles) en carbonato de potasio 1,00 M en agua (4,2 ml, 4,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**38**, 200 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 267,2.

Se prepararon la metilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico **39** y la ciclopropilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico **40**,



39

, y



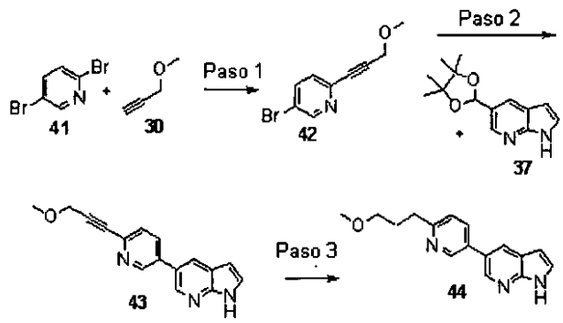
40

siguiendo el protocolo del Esquema 4, reemplazando la etilamina **35** con cloruro de metilamonio y cicloalquilamina, respectivamente en el Paso 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 253,1 (**39**), y 279,1 (**40**).

Ejemplo 5: Síntesis de 5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 44.

Se sintetizó la 5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **44** en tres pasos a partir de 2,5-dibromo-piridina **41** como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



*Paso 1 - Preparación de 5-bromo-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridina (**108**):*

Una solución de 2,5-dibromo-piridina (**41**, 4,64 g, 19,6 mmoles), 3-metoxi-propino (**30**, 1,66 ml, 19,7 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,084 g, 0,44 mmoles) en 61,6 ml de trietilamina se purgó con nitrógeno y se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,31 g, 0,44 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**42**, 2,64 g).

*Paso 2 - Preparación de 5-[6-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**43**):*

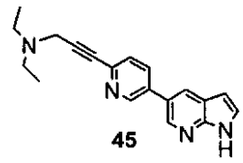
Se mezclaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**37**, 0,998 g, 4,09 mmoles), 5-bromo-2-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridina (**42**, 0,616 g, 2,72 mmoles) y tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,157 g, 0,136 mmoles) en 8,2 ml de carbonato de potasio 1,00 M en agua (8,2 mmoles) y 22 ml de

tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calentó a 80°C. Se agregaron acetato de etilo y agua, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**43**, 565 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 264,3.

*Paso 3 - Preparación de 5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**44**):*

Se disolvió la 5-[6-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**43**, 0,534 g, 2,03 mmoles) en 8,1 ml de metanol. Se agregó hidróxido de paladio (0,028 g, 0,20 mmoles) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante unas pocas horas, luego se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**44**, 419 g). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 268,3.

Se preparó la dietil-{3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-prop-2-inil}-amina **45**



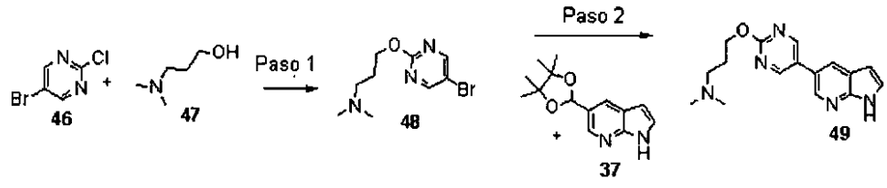
45

siguiendo el protocolo del Esquema 5, pasos 1 y 2, reemplazando el 3-metoxi-propino **30** con dietil-prop-2-inil-amina en el paso 1. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 305,3.

Ejemplo 6: Síntesis de dimetil-{3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-propil}-amina 49.

Se sintetizó la dimetil-{3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-propil}-amina **49** en dos pasos a partir de 5-bromo-2-cloro-pirimidina **46** como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



46 47 48 37 49

*Paso 1 - Preparación de [3-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-propil]-dimetil-amina (**48**):*

A una solución de 3-(dimetilamino)-1-propanol (**47**, 3,45 ml, 2,84 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano seco, se agregó hidruro de sodio (0,0784 g, 3,10 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó 5-

bromo-2-cloro-pirimidina (**46**, 0,500 g, 2,58 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esto se agregaron ~500 µl de cloruro de amonio saturado y la reacción se trató con acetato de etilo y se filtró. Los solventes se removieron del filtrado bajo vacío, luego se agregó éter dietílico, se removió el solvente bajo vacío y se repitió dos veces. El residuo resultante se tomó con tetrahidrofurano/acetonitrilo y se filtró. Se agregó gel de sílice al filtrado y los solventes se removieron bajo vacío, luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1 a 6% de metanol en diclorometano, seguido con 20% de metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los solventes se removieron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**48**, 259 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 261,9$.

*Paso 2 - Preparación de dimetil-{3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-propil}-amina (**49**):*

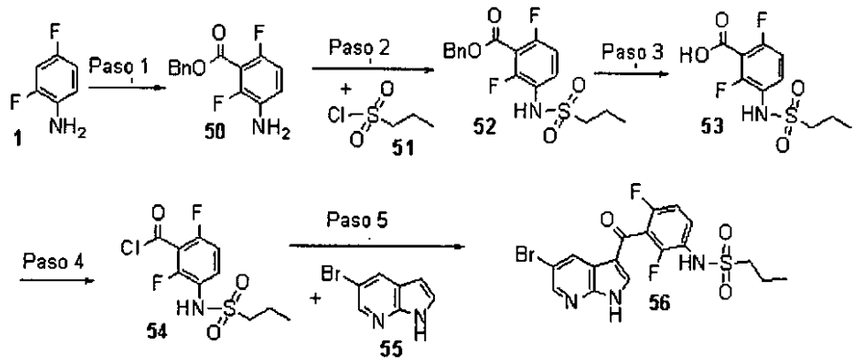
En un matraz de base redonda, se mezclaron [3-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-propil]-dimetil-amina (**48**, 259 mg, 0,996 mmoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**37**, 364 mg, 1,49 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57,5 mg, 0,0498 mmoles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (37 mg, 0,10 mmoles) en 6 ml de carbonato de potasio 1,00 M en agua (6,0 mmoles) y 12 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante

se calentó a 70°C durante la noche. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hasta 30% de metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo vacío, luego se purificaron adicionalmente en una nueva columna eluyendo con 15% de metanol en acetato de etilo con 8% de trietilamina. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo vacío para proveer el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (**49**, 76 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 298,0.

Ejemplo 7: Síntesis de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico 56.

Se sintetizó la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **56** en cinco pasos a partir de 2,4-difluoro-fenilamina **1** como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



Paso 1 - Preparación del éster bencílico del ácido 3-amino-2,6-difluoro-benzoico **(50)**:

A 2,4-difluoro-fenilamina (**1**, 5,11 ml, 50,7 mmoles) en tetrahidrofurano (250 ml), enfriado con un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó lentamente n-butillitio (1,60 M en hexano, 34,0 ml, 54,4 mmoles). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 1,2-Bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (11,5 g, 53,4 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml) a la reacción. Después de 1 hora, se agregó lentamente n-butillitio (1,60 M en hexano, 31,9 ml, 51,0 mmoles) a la reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se enfrió a -78°C, seguido por la adición de n-butillitio (1,60 M en hexano, 35,1 ml, 56,2 mmoles) lentamente. Después de 70 minutos, se agregó cloroformato de bencilo (7,97 ml, 55,8 mmoles) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante la noche seguido por adición de HCl 2 N (120 ml). La reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 20%) para dar un aceite incoloro (**50**, 10,6 g, 79,7%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 264,1.

Paso 2 - Preparación del éster bencílico del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(52)**:

Al éster bencílico del ácido 3-amino-2,6-difluoro-benzoico (**50**, 6,00 g, 22,8 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml) se agregó piridina (2,76 ml, 34,2 mmoles) y cloruro de propano-1-sulfonilo (**51**, 3,80 ml, 33,8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló con cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (**52**, 7,0 g, 83,1%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 370,1.

Paso 3 - Preparación del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(53)**:

Al éster bencílico del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-

1-sulfonilamino)-benzoico (**52**, 2,0 g, mmoles) en metanol (30 ml) se agregó 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (100 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm durante 15 minutos. La reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para proveer el compuesto deseado.

Paso 4 - Preparación de cloruro de 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo **(54)**:

Al ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**53**, 1,50 g, 5,4 mmoles) se agregaron tolueno (7,0 ml) y cloruro de tionilo (15,0 ml, 0,21 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró para dar el compuesto crudo que se usó en el siguiente paso.

Paso 5 - Preparación de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **(56)**:

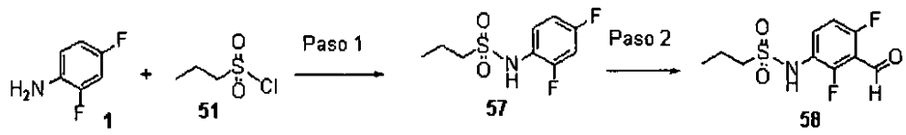
A tricloruro de aluminio (8,89 g, 66,7 mmoles) se agregó cloruro de metileno (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno por debajo de 5°C. A esto se agregó 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**55**, 1,64 g, 8,34 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). La reacción se agitó durante 60 minutos y se agregó cloruro de 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo (**54**, 3,50 g, 11,8 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). La reacción se agitó durante 6 horas y se calentó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol 5%) para dar un sólido blanco (**56**, 1,2 g, 31,4%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 460,0, 462,0.

Ejemplo 8: Síntesis de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico 58.

Se sintetizó la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **58** en dos pasos a partir de 2,4-difluorofenilamina **1** como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



Paso 1 - Preparación de la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **(57)**:

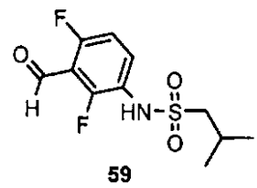
A la 2,4-difluoro-fenilamina (**1**, 3,0 ml, 29,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregaron trietilamina (9,13 ml, 65,5 mmoles) y cloruro de propano-1-sulfonilo (**51**, 2,90 ml, 25,8 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto (**57**, 2,0 g, 28%) que se usó en el siguiente paso.

Paso 2 - Preparación de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **(58)**:

A la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**57**, 1,5 g, 6,38 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriada en un baño de acetona/hielo seco a -78°C se agregó diisopropilamida de litio (0,80 M en tetrahidrofurano, 24 ml, recién preparada a partir de n-butillitio y diisopropilamina). Después de 30 minutos, se agregó de a gotas N,N-dimetil-formamida (542 µl, 7,018 mmoles) a la reacción. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido amarillo claro (**58**, 300 mg, 18%). MS(ESI)$[M-H^+]^-$ = 262,3.

Se preparó la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **59**



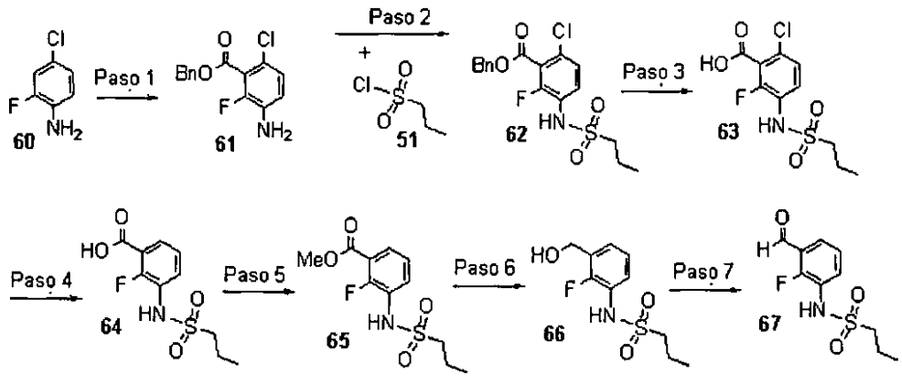
59

en forma similar al protocolo del Esquema 8, reemplazando el cloruro de propano-1-sulfonilo **51** con el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo en el Paso 1.

Ejemplo 9: Síntesis de la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico 67.

Se sintetizó la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **67** en siete pasos a partir de 4-cloro-2-fluoro-fenilamina **60** como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



Paso 1 - Preparación del éster bencílico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico **(61)**:

A la 4-cloro-2-fluoro-fenilamina (**60**, 6,30 ml, 57,0 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml), enfriada con un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, se

agregó lentamente n-butillitio (2,50 M en hexano, 24,4 ml). Después de 20 minutos, se agregó lentamente 1,2-Bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (12,9 g, 60,0 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml) a la reacción. Después de 1 hora, se agregó lentamente n-butillitio (2,50 M en hexano, 25,0 ml) a la reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se enfrió a -78°C, seguido por la adición de n-butillitio (2,50 M en hexano, 26,0 ml) lentamente. Después de 80 minutos, se agregó cloroformato de bencilo (10,0 ml, 70,0 mmoles) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante la noche seguido por adición de agua (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 20%) para dar un aceite incoloro (**61**, 12,5 g, 78,3%). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 280,0.

Paso 2 - Preparación del éster bencílico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(62)**:

Al éster bencílico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico (**61**, 1,20 g, 4,3 mmoles) en cloruro de metileno (28 ml) se agregaron piridina (0,52 ml, 6,4 mmoles) y cloruro de propano-1-sulfonilo (**51**, 0,685 g, 4,8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló con cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (**62**, 960 mg, 58,0%). MS(ESI) $[M-H^+]^-$ = 384,1.

Paso 3 - Preparación del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(63)**:

Al éster bencílico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**62**, 6,00 g, 15,6 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó hidróxido de potasio acuoso 1,0 M (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (**63**, 3,95 g, 85,8%).

Paso 4 - Preparación del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(64)**:

Al ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-

benzoico (**63**, 0,69 g, 2,3 mmoles) en metanol (10 ml) se agregó 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (200 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a 50 psi durante 2 horas. La reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado. MS(ESI) $[M-H^+]^-$ = 260,1.

Paso 5 - Preparación del éster metílico del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico **(65)**:

Al ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**64**, 5,05 g, 0,0193 moles) en cloruro de metileno (100 ml) se agregó N,N-dimetilformamida (0,075 ml, 0,97 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió con hielo/agua, seguido por la adición lenta de cloruro de oxalilo (2,00 M en cloruro de metileno, 10,8 ml, 21,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 horas. La reacción se enfrió con hielo/agua, seguido por adición de metanol (36,0 ml, 0,89 moles) lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco crudo 4,0 g.

Paso 6 - Preparación de la (2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **(66)**:

Al éster metílico del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**65**, 3,80 g, 13,8 mmoles) en

tetrahidrofurano (133 ml) se agregó tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 20,0 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, seguido por la adición de 10 g de $NaSO_4 \cdot 10H_2O$. Después de 12 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de metanol en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**66**, 3,0 g, 87,9%).

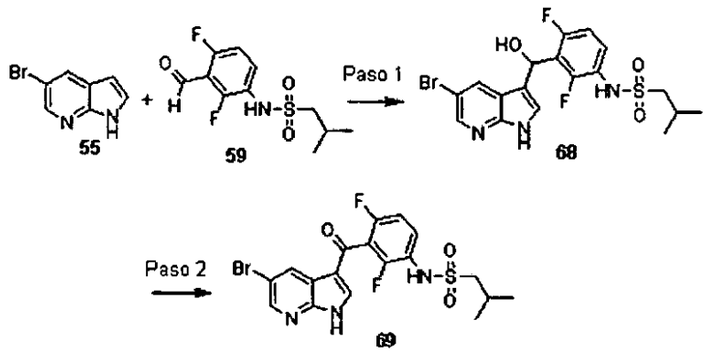
Paso 7 - Preparación de la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **(67)**:

A la (2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**66**, 0,20 g, 0,81 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se agregó peryodinano de Dess-Martin (0,377 g, 0,89 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco (**67**, 100 mg, 50,0%). MS(ESI) $[M-H^+]^+ = 244,1$.

Ejemplo 10: Síntesis de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico 69.

Se sintetizó la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **69** en dos pasos a partir de la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **55** como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



Paso 1 - Preparación de la {3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **(68)**:

En un frasco de reacción, se combinaron 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**55**, 287 mg, 1,46 mmoles), la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**59**, 445 mg, 1,60 mmoles) e hidróxido de potasio (246 mg, 4,38 mmoles) con 7 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se combinó con acetato de etilo y cloruro de sodio saturado acuoso y se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y

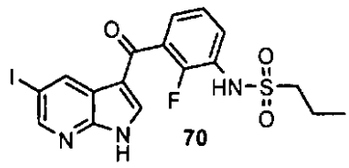
el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se trató con 75 ml de acetonitrilo:agua 4:1 con 5% de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se combinó con acetato de etilo y cloruro de sodio saturado acuoso, y se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**68**, 618 mg).

Paso 2 - Preparación de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **(69)**:

En un matraz de base redonda, se disolvió la {3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**68**, 618 mg, 1,30 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano, y se agregó peryodinano de Dess-Martin (555 mg, 1,31 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano y metanol. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron bajo vacío para proveer el compuesto deseado (**69**, 257 mg).

MS(ESI)$[M-H^+]^-$ = 469,9, 471,9.

Se prepató la [2-fluoro-3-(5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **70**



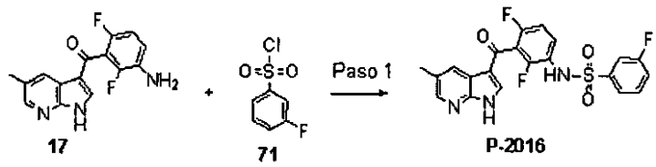
70

de forma similar al protocolo del Esquema 10, reemplazando la 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **55** con 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **24** y la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **59** con la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **67** en el paso 1.

Ejemplo 11: Síntesis de la N-[2,4-difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida P-2016.

Se sintetizó la N-[2,4-difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida **P-2016** en un paso a partir de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **17** como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11



*Paso 1 - Preparación de N-[2,4-difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2016**):*

A (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**17**, 20 mg, 0,07 mmoles) en 0,5 ml de tetrahidrofurano y piridina (50 µl, 0,62 mmoles), se agregó cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (**71**, 20,4 mg, 0,105 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo vacío y el material seco crudo se disolvió en 0,5 ml de dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 0,1% de ácido trifluoroacético en agua y 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo, 20-100% de acetonitrilo durante 40 minutos a 20 ml por minuto. Las fracciones apropiadas se combinaron y el solvente se removió bajo presión reducida para proveer el compuesto deseado. MS(ESI)$[M+H^+]^+$ = 445,9.

Los compuestos adicionales se prepararon de manera similar al protocolo del Esquema 11, en donde las condiciones de reacción óptimas pueden haber variado en términos de tiempo y temperatura de la reacción, y en las

condiciones de cromatografía para la purificación de los compuestos deseados. Las reacciones se realizaron reemplazando opcionalmente la (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **17** con 5-(2-metoxi-pirimidin-5-il), 5-cloro, 5-ciano, 5-metoxi, 4-metoxi, 4-ciano o 4-cloro (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (preparada como se describió en el Ejemplo 1) y/o reemplazando el cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo **71** con un cloruro de sulfonilo apropiado. Los siguientes compuestos se prepararon con este procedimiento:

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2003**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2009**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2010**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2011**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2014**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2015**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2017**),
N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**),
N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**),
N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**),
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**),
N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**),
N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2031**),
N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2033**),
N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**),
N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-

difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2037**), N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2039**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-benceno-sulfonamida (**P-2041**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-benceno-sulfonamida (**P-2042**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-benceno-sulfonamida (**P-2043**), N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-benceno-sulfonamida (**P-2045**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2051**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2052**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2054**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2056**), [2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-

carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2069**),

[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**),

[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2072**),

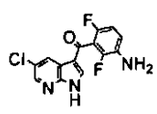
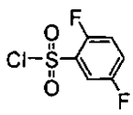
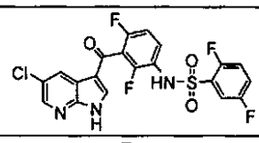
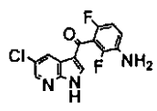
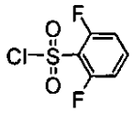
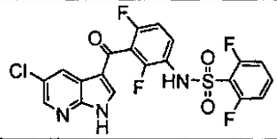
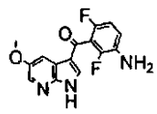
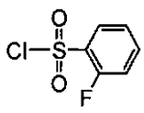
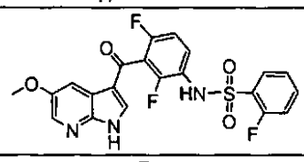
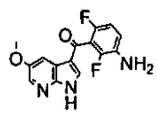
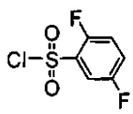
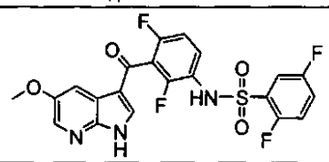
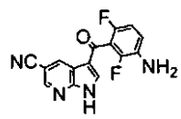
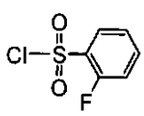
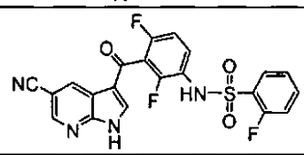
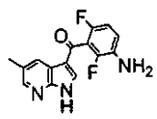
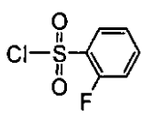
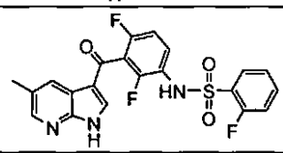
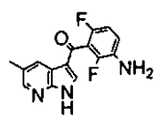
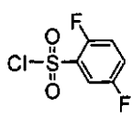
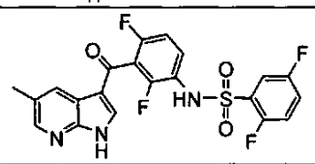
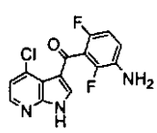
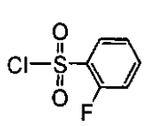
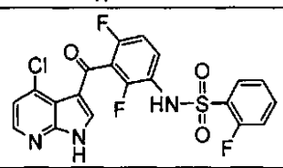
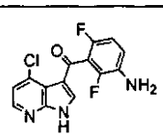
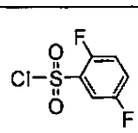
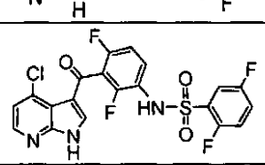
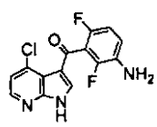
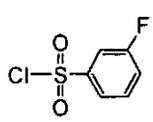
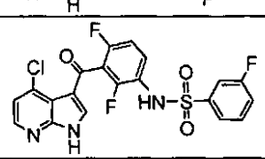
[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2073**),

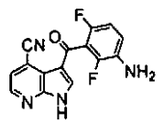
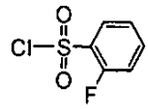
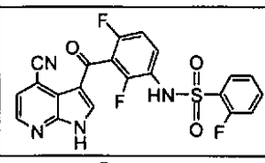
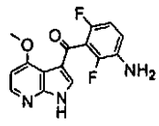
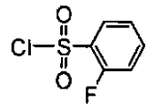
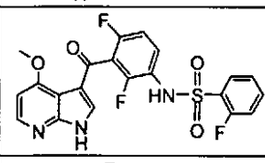
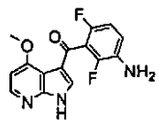
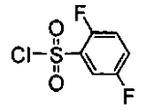
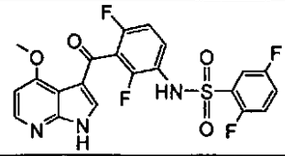
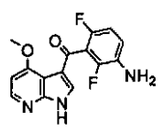
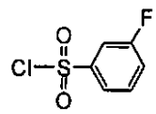
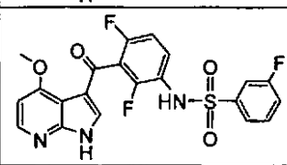
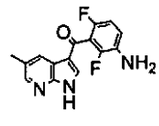
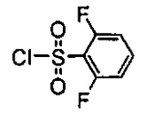
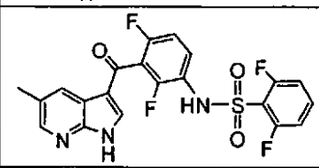
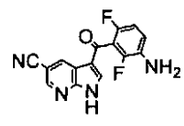
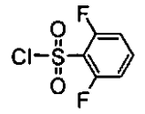
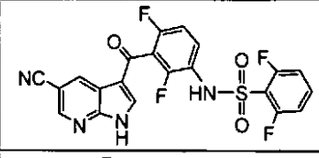
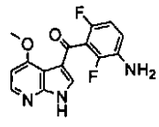
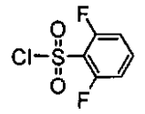
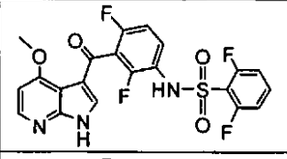
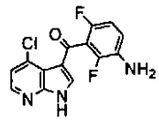
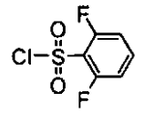
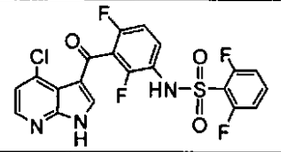
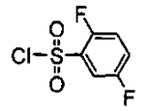
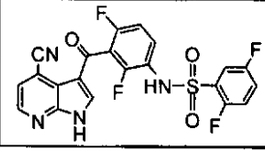
[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2074**),

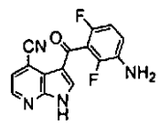
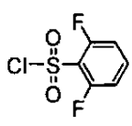
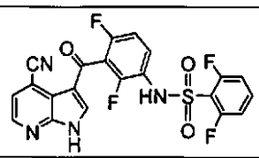
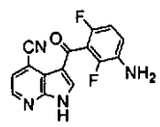
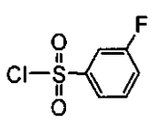
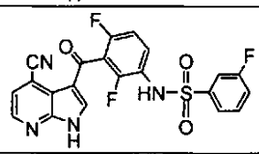
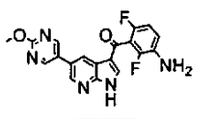
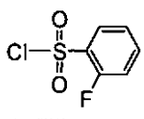
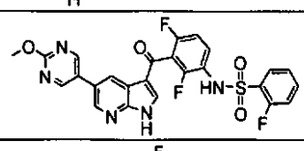
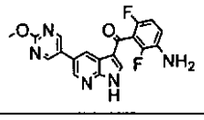
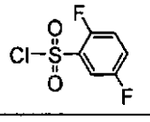
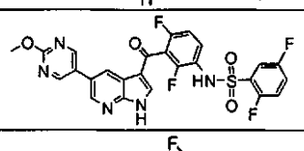
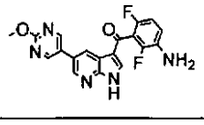
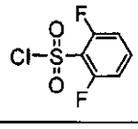
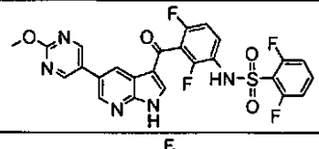
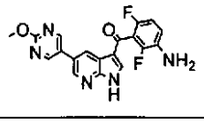
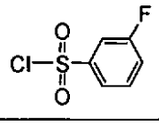
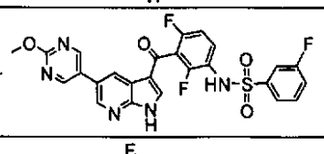
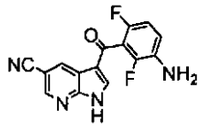
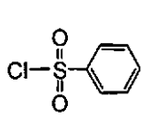
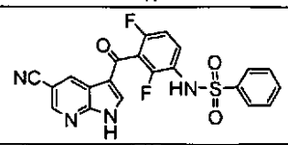
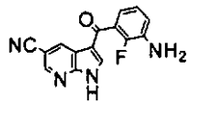
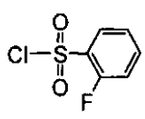
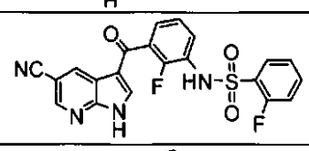
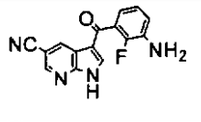
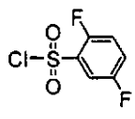
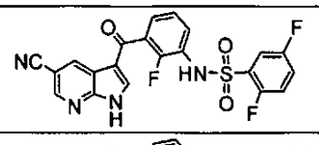
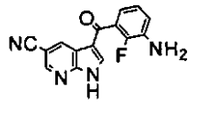
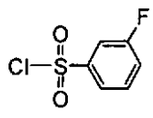
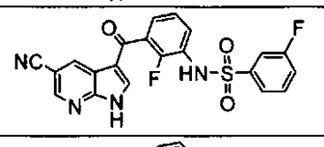
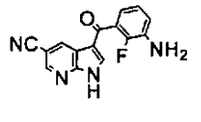
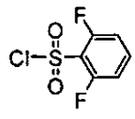
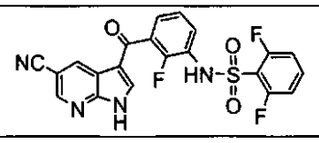
[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**), y

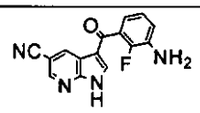
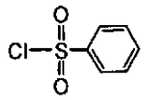
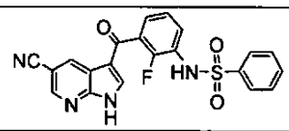
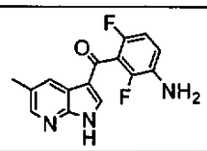
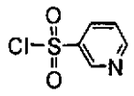
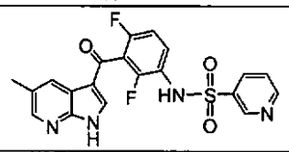
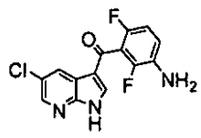
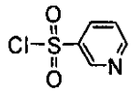
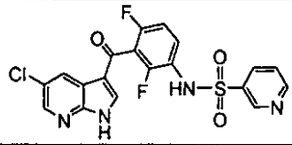
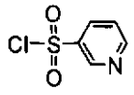
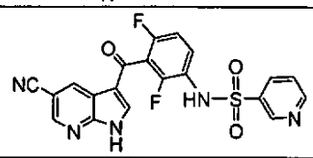
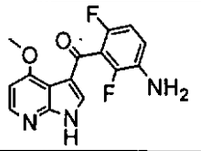
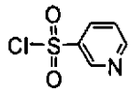
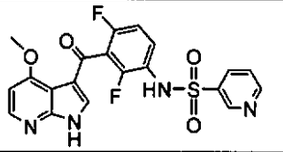
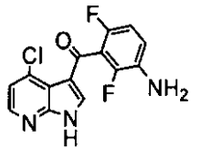
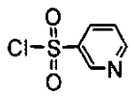
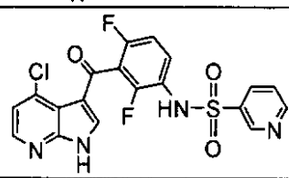
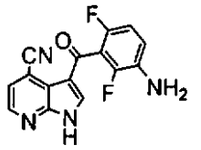
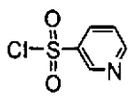
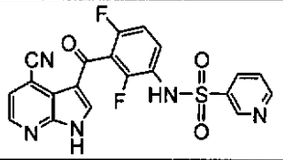
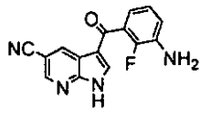
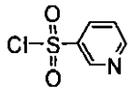
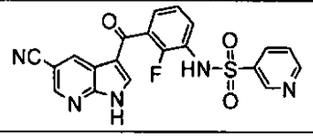
[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**).

La siguiente tabla indica la 1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (columna 2) y el cloruro de sulfonilo (columna 3) usados para dar el compuesto deseado (columna 4). El número del compuesto se indica en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2002				483,9
P-2003				483,9
P-2009				461,9
P-2010				479,9
P-2011				457,1
P-2014				445,9
P-2015				463,9
P-2017				465,9
P-2018				483,9
P-2019				465,9

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2020				457,1
P-2021				461,9
P-2022				479,9
P-2023				461,9
P-2024				463,9
P-2029				474,7
P-2031				479,9
P-2033				483,9
P-2036				475,1

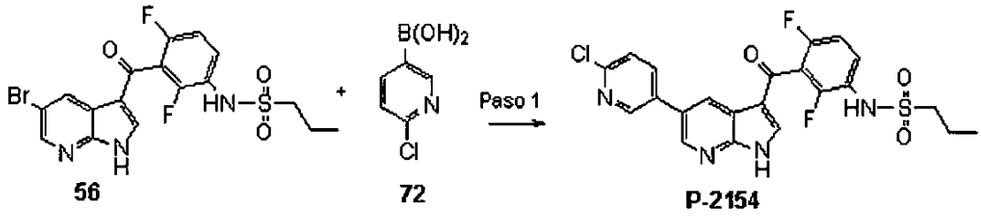
	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2037				474,7
P-2039				457,1
P-2041				539,9
P-2042				558,0
P-2043				558,0
P-2045				539,9
P-2046				437,5
P-2051				439,1
P-2052				457,1
P-2053				438,7
P-2054				457,7

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2056				420,9
P-2069				429,1
P-2071				448,8
P-2072				439,9
P-2073				445,1
P-2074				448,7
P-2077				439,9
P-2086				421,9

Ejemplo 12: Síntesis de la {3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico P-2154.

Se sintetizó la {3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-2154** en un paso a partir de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **56** como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12



*Paso 1 - Preparación de la {3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**):*

Se pesó la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**56**, 10 mg, 0,022 mmoles) en un frasco para microondas de 5 ml y se combinó con ácido 6-cloro-piridina-3-borónico (**72**, 4,4 mg, 0,028 mmoles), seguido por la adición de 600 µl de acetonitrilo y 500 µl de carbonato de potasio 1M y una punta de espátula (≈ 1 mg) de [1,1"-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 160°C durante 5 minutos. La solución se neutralizó con 100 µl de ácido acético y todo el material se transfirió a un frasco de 4 ml y los solventes se removieron bajo vacío. El material crudo se disolvió en 400 µl de

dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 0,1% de ácido trifluoroacético en agua y 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo, 20-100% de acetonitrilo durante 16 minutos a 6 ml por minuto. Las fracciones apropiadas se combinaron y el solvente se removió bajo presión reducida para proveer el compuesto deseado. MS(ESI)$[M+H^+]^+$ = 491,1.

Se prepararon compuestos adicionales en forma similar al protocolo del Esquema 12, en donde las condiciones de reacción óptimas pueden haber variado en términos de tiempo y temperatura de la reacción, o alternativamente, se usó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) como un catalizador, y en condiciones de cromatografía para la purificación de los compuestos deseados. Las reacciones se realizaron opcionalmente substituyendo el ácido 6-cloro-piridina-3-borónico **72** con un ácido borónico apropiado y/o la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **56** con un derivado de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina apropiado. Los siguientes compuestos se prepararon mediante este procedimiento:

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

[2,4-Difluoro-3-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2162**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2164**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2169**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2172**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-

4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),

(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),

{3-[5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2184**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2187**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),

{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2192**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),
{3-[5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2199**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),
{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),
{3-[5-(4-Etanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),

Amida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2220**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**),

{3-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2229**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2231**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),

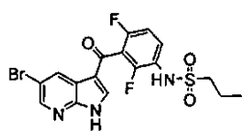
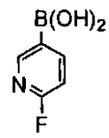
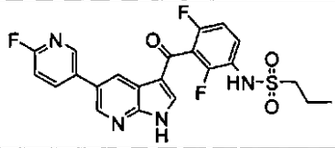
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),

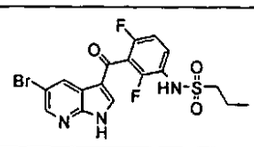
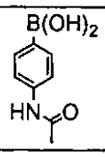
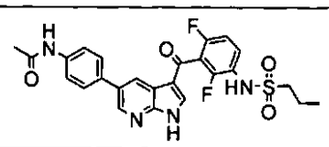
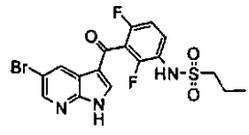
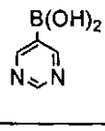
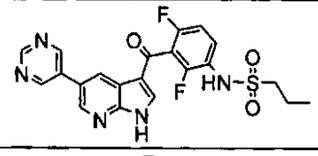
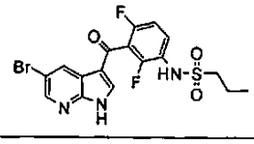
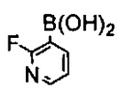
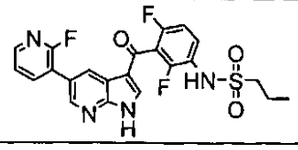
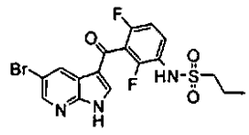
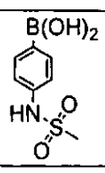
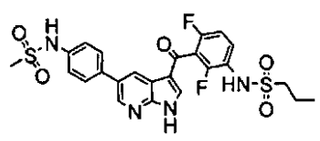
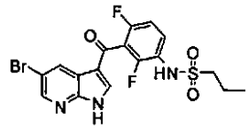
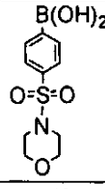
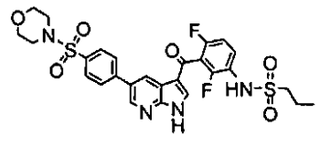
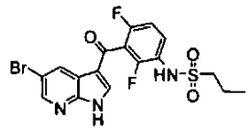
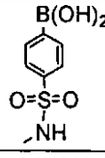
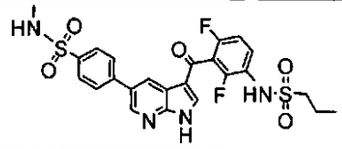
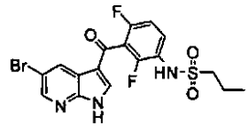
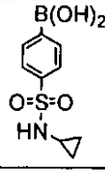
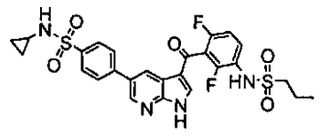
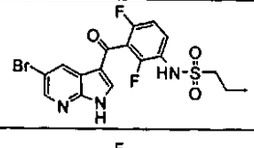
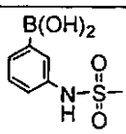
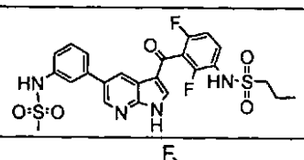
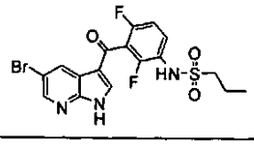
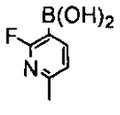
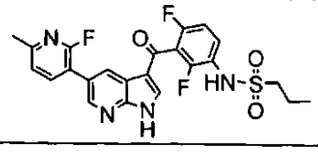
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2234**),

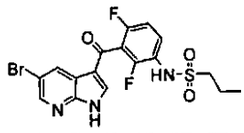
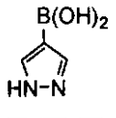
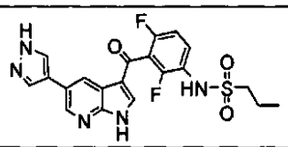
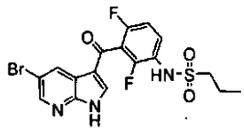
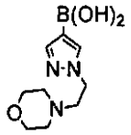
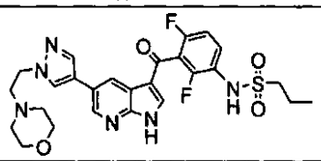
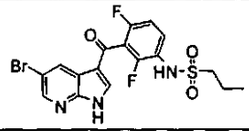
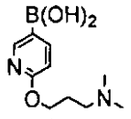
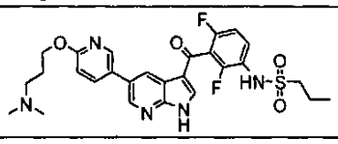
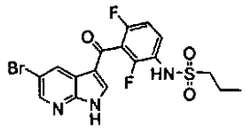
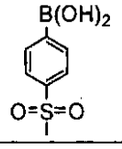
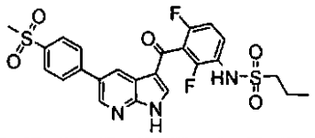
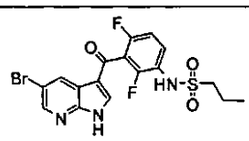
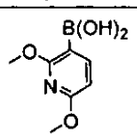
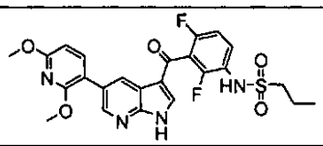
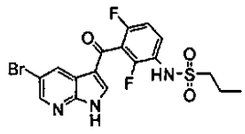
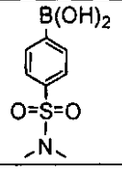
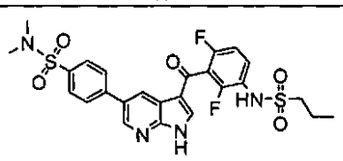
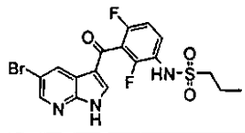
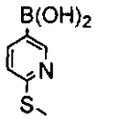
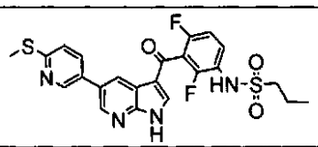
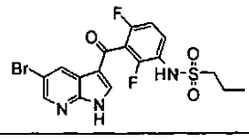
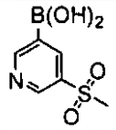
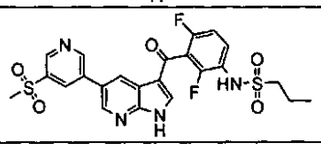
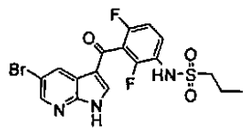
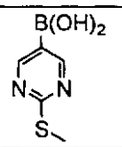
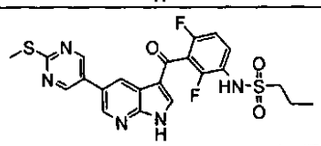
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-

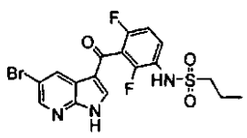
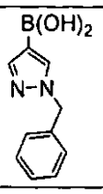
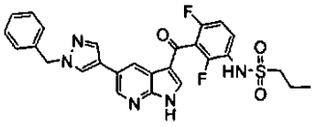
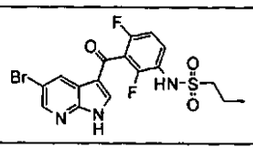
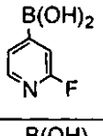
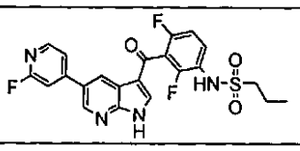
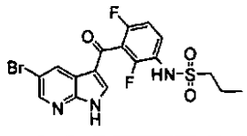
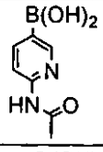
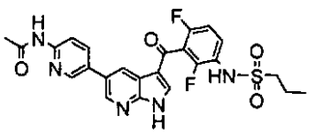
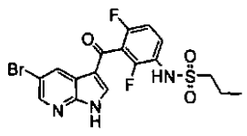
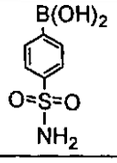
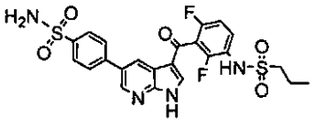
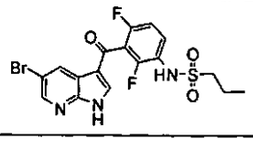
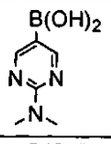
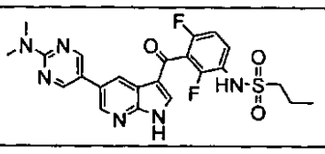
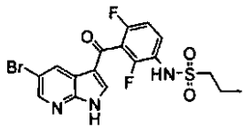
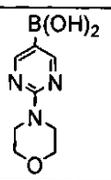
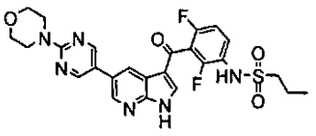
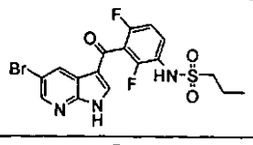
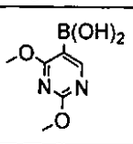
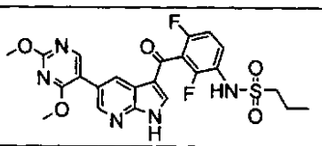
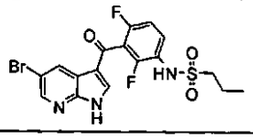
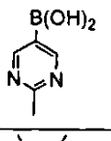
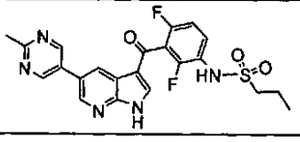
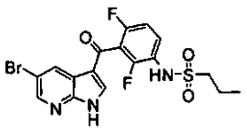
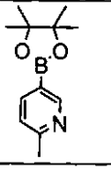
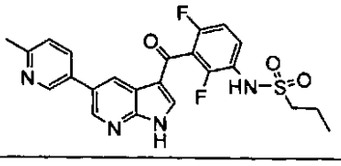
piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**), (2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**), {2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-2299**), {2-Fluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2407**), y {3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2408**).

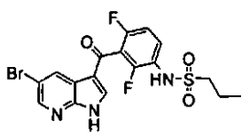
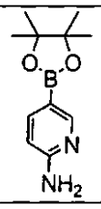
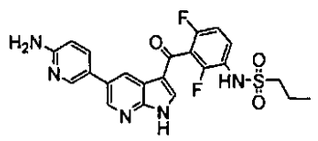
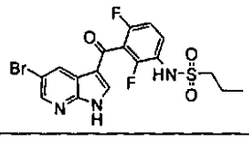
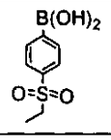
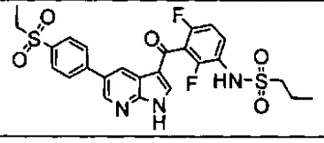
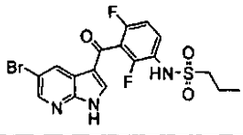
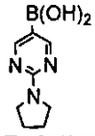
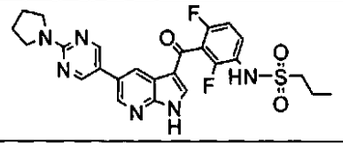
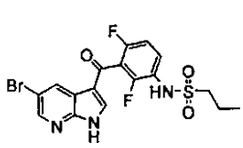
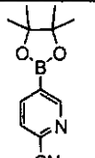
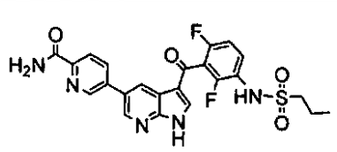
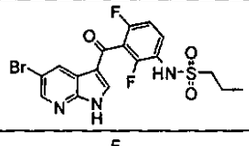
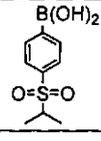
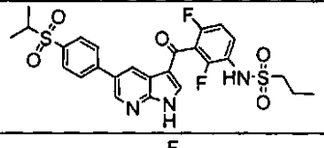
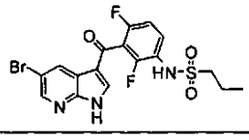
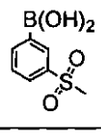
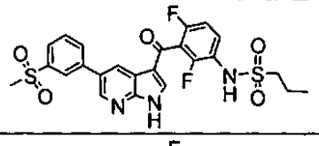
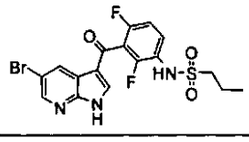
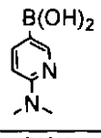
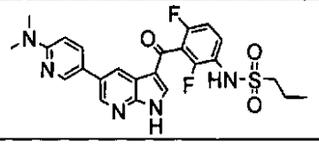
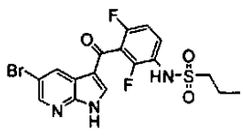
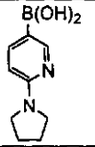
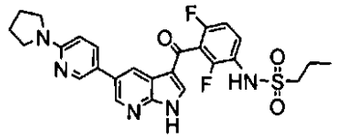
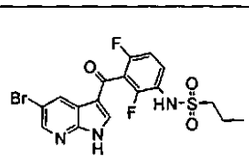
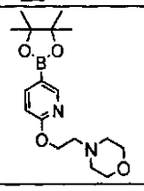
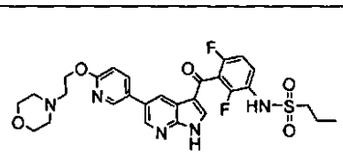
La siguiente tabla indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y el ácido borónico (columna 3) usados para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se indica en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

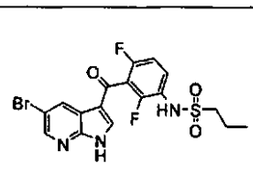
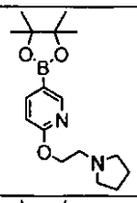
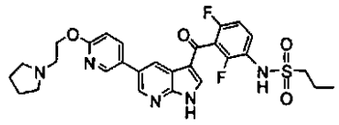
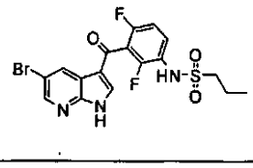
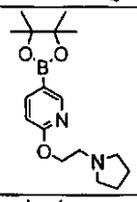
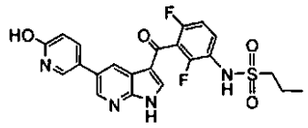
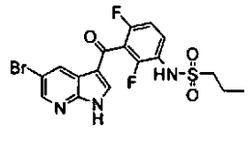
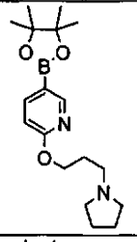
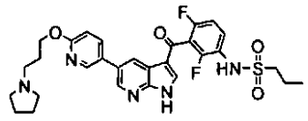
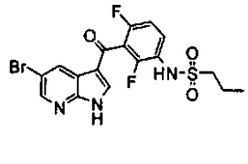
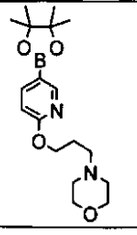
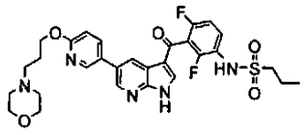
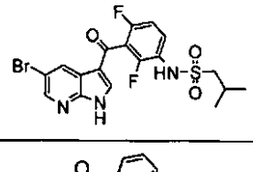
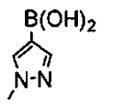
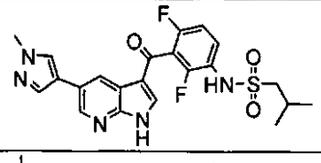
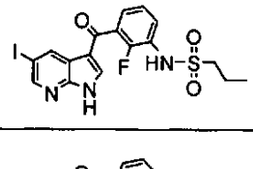
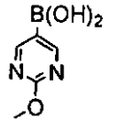
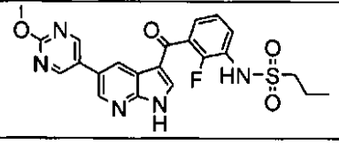
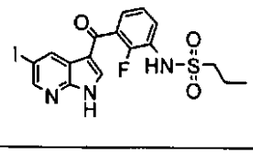
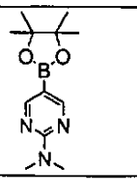
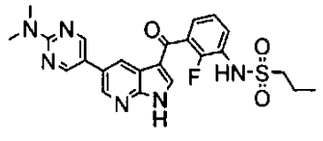
	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2155				475,1

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2161				513,1
P-2162				458,3
P-2164				475,1
P-2165				549,1
P-2166				605,2
P-2167				549,1
P-2168				575,2
P-2169				549,1
P-2172				

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2174				446,0
P-2177				459,0
P-2178				458,2
P-2183				533,9
P-2184				517,1
P-2185				563,2
P-2187				503,1
P-2188				535,1
P-2189				503,9

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2190				536,3
P-2192				475,1
P-2193				514,3
P-2194				535,1
P-2196				501,1
P-2197				543,1
P-2199				517,9
P-2211				472,0
P-2213				471,0

	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2214				472,5
P-2218				546,5 $[M-H^+]^-$
P-2219				527,7
P-2220				500,2
P-2223				562,3
P-2228				532,3 $[M-H^+]^-$
P-2229				500,4
P-2231				526,4
P-2232				586,1

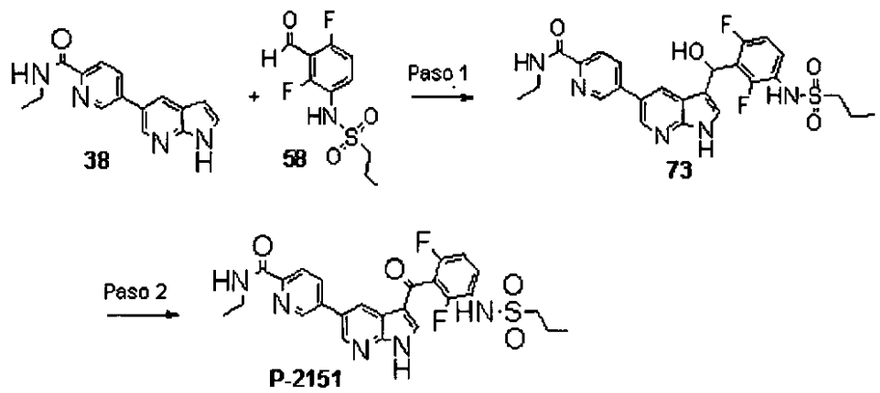
	1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	Ácido borónico	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2233				570,5
P-2234				473,1
P-2235				584,1
P-2236				600,1
P-2299				
P-2407				470,1
P-2408				483,6

Ejemplo 13: Síntesis de la etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo-

[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico P-2151.

Se sintetizó la etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico **P-2151** en dos pasos a partir de la etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico **38** como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13



*Paso 1 - Preparación de la etilamida del ácido 5-(3-{[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-hidroxi-metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico (**73**):*

En un matraz de base redonda se combinaron la etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico (**38**, 71 mg, 0,27 mmoles), la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**58**, 84,2 mg, 0,32 mmoles) e hidróxido de potasio (44,9 mg, 0,80 mmoles) con 1,1 ml de metanol. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con ácido

clorhídrico 0,1 N, luego se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto deseado (**73**, 55 mg). MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 530,1.

*Paso 2 - Preparación de la etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**):*

A la etilamida del ácido 5-(3-{[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-hidroxi-metil}-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico (**73**, 50 mg, 0,094 mmoles) disuelta en 0,76 ml de tetrahidrofurano, se agregó peryodinano de Dess-Martin (48 mg, 0,113 mmoles), seguido por 1 ml de dimetilformamida. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se extinguió con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto deseado (**P-2151**, 30,6 mg). MS(ESI)$[M+H^+]^+$ = 528,2.

Se prepararon compuestos adicionales en forma similar al protocolo del Esquema 13, en donde las condiciones de reacción óptimas pueden haber variado en términos de tiempo y temperatura de la reacción, y en las

condiciones de cromatografía para la purificación de los compuestos deseados. Las reacciones se realizaron substituyendo opcionalmente la etilamida del ácido 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-2-carboxílico **38** con una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina y/o una (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **58** con un aldehído apropiado en el paso 1. Los siguientes compuestos se prepararon mediante este procedimiento:

Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),

Ciclopropilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),

(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

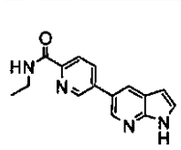
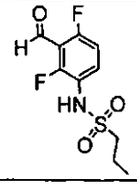
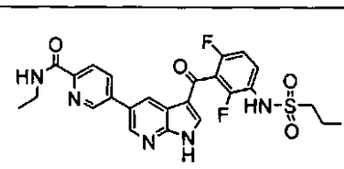
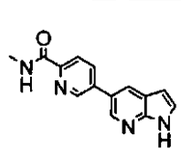
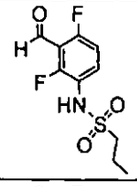
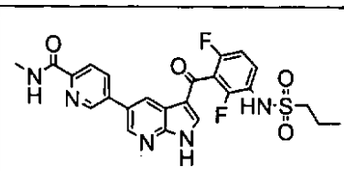
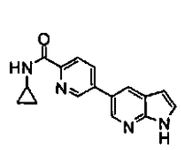
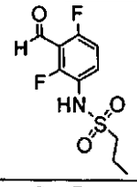
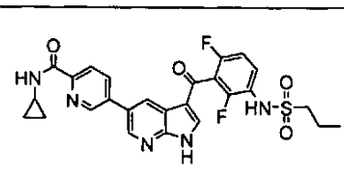
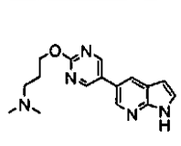
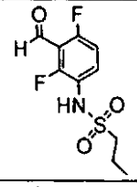
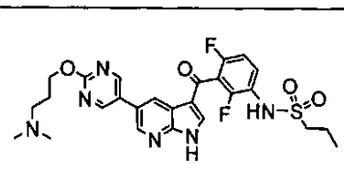
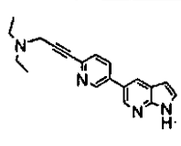
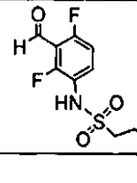
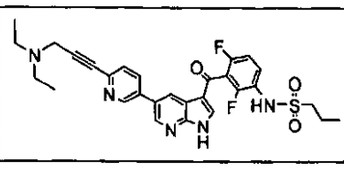
(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

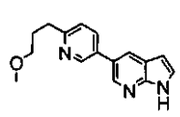
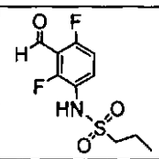
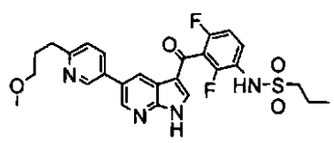
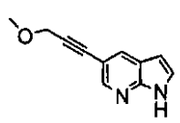
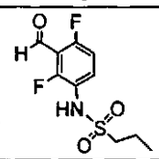
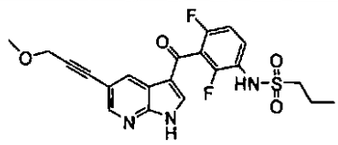
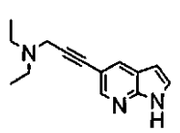
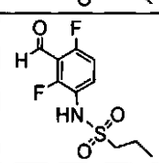
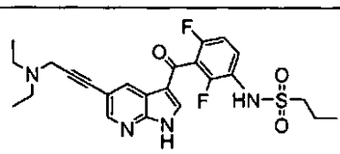
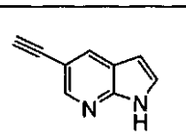
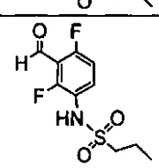
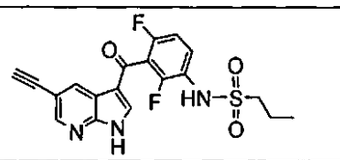
{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),

{3-[5-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2241**), y [3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-di-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**).

La siguiente tabla indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y el aldehído (columna 3) usados para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se indica en la columnna 1, y la masa observada se encuentra en la columna 5.

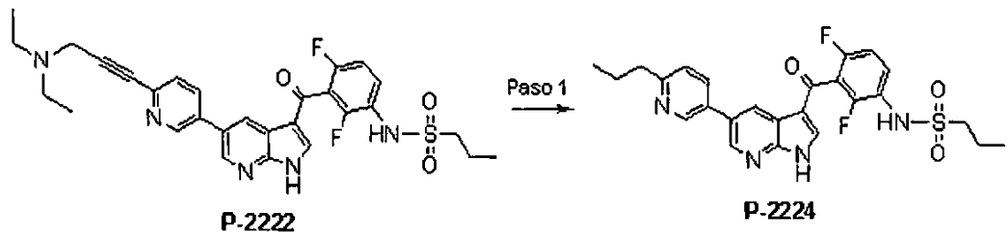
	1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2151				528,2
P-2180				512,1 ($[M-H^+]^-$)
P-2181				538,1 ($[M-H^+]^-$)
P-2203				559,1
P-2222				566,7

	1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído	Compuesto	MS(ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-2226				529,6
P-2239				448,1
P-2241				489,3
P-2260				404,2

Ejemplo 14: Síntesis de la {2,4-difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico P-2224.

Se sintetizó la {2,4-difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-2224** en un paso a partir de la (3-{5-[6-(3-dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-2222** como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14



P-2222 P-2224

*Paso 1 - Preparación de la (2,4-difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**):*

Se disolvió la (3-{5-[6-(3-dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**, 20,3 mg, 0,0359 mmoles) en 0,14 ml de metanol. Se agregó dióxido de platino (0,81 mg, 0,0036 mmoles) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice flash, eluyendo con un gradiente de 15% de metanol en diclorometano a 1% de metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para dar el compuesto deseado como un sólido. MS(ESI) $[M+H^+]^+$ = 499,4.

Ejemplo 15: Propiedades de los compuestos.

Si bien la actividad inhibidora de los compuestos sobre cualquier quinasa Raf es importante para su actividad en el tratamiento de la enfermedad, los compuestos descriptos en la presente muestran propiedades favorables que también proveen ventajas como un producto

farmacéutico. Además de demostrar la actividad inhibidora de quinasa contra cada una de B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E ya sea en ensayos bioquímicos o basados en células, los compuestos pueden mostrar solubilidad favorable, propiedades farmacocinéticas favorables y baja inhibición de Cyp. Los compuestos fueron evaluados en los siguientes ensayos o ensayos similares disponibles para el experto en el arte.

Los ensayos para la determinación de la actividad bioquímica y en base a las células son conocidos en el arte, por ejemplo, como se describe en la publicación PCT WO 2007/002433, cuya divulgación se incorpora de este modo por referencia ya que se refiere a tales ensayos. Por ejemplo, los valores CI_{50} de actividad bioquímica son determinados con respecto a la inhibición de la actividad de la A-Raf quinasa, la actividad de la B-Raf quinasa, la actividad de la c-Raf-1 quinasa o la actividad de la B-Raf V600E quinasa, en donde la inhibición de la fosforilación de un substrato peptídico se mide en función de la concentración del compuesto. Los compuestos a ser testeados son diluidos en dimetilsulfóxido a una concentración de 0,1 mM. Estos son diluidos en forma seriada 15 µl en 30 µl de dimetilsulfóxido siete veces en placas de 96 cavidades para un total de 8 puntos de dilución, y para cada punto de dilución se agrega 1 µl a una cavidad de una placa de ensayo. Las placas se preparan de tal modo que cada cavidad en una placa de 384 cavidades contiene 1 µl de compuesto en 10 µl de volumen

con 0,1 ng de enzima Raf (es decir, cualquiera de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E, Upstate Biotechnology, o preparada por métodos conocidos por el experto en el arte), 50 mM de HEPES, pH 7,0, 50 mM de NaCl, 2 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $MnCl_2$, 0,01% de Tween-20, 1 mM de DTT y 100 nM de biotina-MEK1 como substrato. La reacción comienza con la adición de 10 µl de 200 µM de ATP (es decir, 100 µM de ATP final). Después de la incubación de la reacción de quinasa durante 45 minutos a temperatura ambiente, se agregaron 5 µl/cavidad de solución de detención (25 mM de Hepes pH 7,5, 100 mM de EDTA, 0,01% de BSA con perlas dadoras (perlas recubiertas con estreptavidina, Perkin Elmer), perlas aceptoras (recubiertas con proteína A, Perkin Elmer) y anticuerpo anti-fósforo MEK1/2 (CellSignal), cada uno a una concentración final de 10 µg/ml). Las placas se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente y se leyeron en un lector Envision (Perkin Elmer). La fosforilación de Mek1 da por resultado la ligadura del anticuerpo anti-fósforo-MEK1/2 y la asociación de las perlas dadoras y aceptoras de tal modo que la señal se correlaciona con la actividad de la quinasa. La señal versus la concentración del compuesto se usa para determinar la CI_{50}.

Los compuestos son evaluados en una variedad de ensayos basados en células. Por ejemplo, líneas celulares humanas con mutación B-Raf V600E (melanoma A375, melanoma SKMEL3 y adenocarcinoma de colon COLO205), así como también líneas celulares tumorigénicas con B-RAF de tipo

salvaje (adenocarcinoma de colon SW620) o con mutaciones Ras (melanoma SKMEL2 y melanoma IPC298). Ensayos similares se pueden usar para evaluar las líneas celulares tumorigénicas con mutaciones Ras, incluyendo, pero no limitado a, M202, M207, M243, M244, M296, S117, HCT116, HCT15, DLD1, MiaPaCa, A549, NCI-H23, NCI-H460, HOP62, MDA-MB231, Hs-578T, HL60, MOLT-4 y CCRF-CEM.

El día 1, se cuentan las células, luego se centrifugan en un tubo cónico durante 5 minutos a 1000 rpm. Se remueve el sobrenadante y las células se vuelven a suspender como sigue:

SW620 (catálogo ATCC # CCL-27): resuspender en medio L-15 de Leibovitz, 2 mM de L-glutamina, 10% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

A375 (catálogo ATCC # CRL-1619): resuspender en medio de Eagle modificado por Dulbecco, 4 mM de L-glutamina, 4,5 g/l de D-glucosa, 10% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

COLO205 (catálogo ATCC # CCL-222): resuspender en RPMI 1640, 2 mM de L-glutamina, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, 4,5 g/l de D-glucosa, 10 mM de HEPES, 1,0 mM de piruvato de sodio, 10% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

SKMEL2 (catálogo ATCC # HTB-68): resuspender en medio esencial de Eagle mínimo, 2 mM de L-glutamina, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales, 1,0 mM de piruvato de sodio, 10% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

SKMEL3 (catálogo ATCC # HTB-69): resuspender en medio 5A de McCoy, 1,5 mM de L-glutamina, 15% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

IPC298 (catálogo DSMZ # ACC 251): resuspender en RPMI 1640, 2 mM de L-glutamina, 10% de suero fetal bovino a 6 X 10^4 células/ml.

Las células son colocadas en placas, 50 µl en cada cavidad de un disco de 96 cavidades (Corning 3610) y se incubaron a 37°C en 5% de CO_2 durante la noche, las células se colocaron en placas a una concentración final de células como sigue:

SW620: 5.000 células por cavidad.

A375: 2.000 células por cavidad.

COLO205: 2.000 células por cavidad.

SKMEL2: 2.000 células por cavidad.

SKMEL3: 3.000 células por cavidad.

IPC298: 2.000 células por cavidad.

El día 2, el compuesto a una concentración máxima de 5 mM es diluido en forma seriada 1:3 para un total de 8 puntos de titulación con DMSO como control. Se agregan una alícuota de 1 µl de cada punto de dilución y de control a 249 µl de medio de cultivo y se agregan 50 µl a una cavidad que contiene células, proporcionando 10 µM de compuesto al punto de concentración máximo. Las células son incubadas durante 3 días a 37°C en 5% de CO_2.

El día 5, el sistema de ensayo de luminiscencia de 1 paso ATPlite (Perkin Elmer # 6016739) se lleva a temperatura ambiente junto con los cultivos de células.

Se agrega ATPlite 25 µl a cada cavidad, se agita durante 2 minutos y las células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se lee la luminiscencia en un lector Safire. La luminiscencia medida se correlaciona directamente con el número de células, de tal modo que la lectura como una función de la concentración del compuesto se usa para determinar el valor de la CI_{50}.

Se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar cuando varían las condiciones del ensayo. Los niveles de inhibición determinados bajo las condiciones descriptas en la presente representan una actividad relativa para los compuestos testeados bajo las condiciones específicas empleadas. Los ensayos basados en células probablemente muestren variabilidad debido a la complejidad del sistema y la sensibilidad del mismo a cualesquiera cambios en las condiciones de ensayo. En sí, un cierto nivel de inhibición en los ensayos basados en células es indicativo de los compuestos que tienen alguna actividad inhibidora para esas células, mientras que la falta de inhibición por debajo del umbral de la mayor concentración testeada no tiene que indicar necesariamente que el compuesto no tiene actividad inhibidora sobre las células, sólo que bajo las condiciones testeadas, no se observó inhibición. Los resultados para los compuestos que son testeados y no muestran substancialmente una inhibición por debajo de la máxima concentración testeada se representan como "-" en las tablas a continuación. En algunos casos, los

compuestos no fueron testeados en todos los ensayos, o los resultados del ensayo no eran válidos, como se indica con NA en las tablas a continuación.

La siguiente tabla provee datos que indican la actividad inhibidora bioquímica de A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E y c-Raf-1 para los compuestos como se describen en la presente:

Número del compuesto	Inhibición bioquímica CI_{50} (μM)			
	A-Raf	B-Raf	B-Raf V600E	c-RAf-1
P-2002	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2003	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,01
P-2009	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA
P-2010	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2011	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA
P-2014	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA
P-2015	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2016	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA
P-2017	< 0,01	< 0,1	< 0,01	NA
P-2018	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA
P-2019	< 0,01	< 0,01	< 0,01	NA
P-2020	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2021	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,01
P-2022	< 0,1	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2023	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2024	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,01
P-2029	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,01

P-2031	NA	< 1	< 0,1	< 0,1
P-2033	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2036	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2037	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2039	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2041	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2042	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2043	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2045	NA	< 0,01	< 0,1	< 0,01
P-2046	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2051	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,1
P-2052	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2053	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2054	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,1
P-2056	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2069	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2071	< 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2072	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2073	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,01
P-2074	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2077	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2086	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2151	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2154	NA	< 0,01	< 0,1	< 0,01
P-2155	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2161	NA	NA	< 0,01	NA
P-2162	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,01

P-2165	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2166	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2167	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2168	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2172	NA	< 0,1	< 0,1	NA
P-2174	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2177	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2178	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2180	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2181	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2183	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2184	NA	< 0,1	< 0,1	NA
P-2185	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2187	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2188	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2189	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2190	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2192	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2193	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2194	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2196	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2197	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2199	NA	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2203	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2211	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2213	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2214	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01

P-2218	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2219	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2220	< 0,01	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2222	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2223	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2224	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2226	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,1
P-2228	NA	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2229	NA	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2231	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,1
P-2232	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2233	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2234	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2235	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2236	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2239	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2260	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P-2299	NA	< 0,01	< 0,01	NA
P-2407	< 0,01	< 0,1	< 0,01	< 0,01
P-2408	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,1

La siguiente tabla provee datos que indican la actividad inhibidora del crecimiento de células de SW620, A375, COLO205, SK-MEL-2, SK-MEL-3 e IPC298 para los compuestos como se describen en la presente:

Número de	Inhibición de células CI_{50} (µM)

compuesto	SW620	A375	COLO 205	SKMEL2	SKMEL3	IPC298
P-2002	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2003	NA	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2009	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2010	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2011	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2014	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2015	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2016	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2017	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2018	-	< 1	< 5	-	NA	NA
P-2019	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2020	-	< 5	NA	-	NA	NA
P-2021	-	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2022	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2023	NA	< 1	< 5	NA	NA	NA
P-2024	NA	< 5	< 5	NA	NA	NA
P-2029	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2031	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2033	-	< 5	< 10	-	NA	NA
P-2036	-	< 5	< 1	-	NA	NA
P-2037	-	< 5	NA	-	NA	NA
P-2039	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2041	-	< 1	< 1	NA	< 1	< 1
P-2042	-	< 1	< 0.1	NA	< 1	< 1
P-2043	-	< 5	< 1	NA	NA	NA

P-2045	-	< 5	< 1	NA	< 5	NA
P-2046	< 5	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2051	-	< 1	NA	-	NA	NA
P-2052	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2053	-	< 5	< 1	-	NA	NA
P-2054	-	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2056	< 5	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2069	NA	< 5	< 1	NA	NA	NA
P-2071	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2072	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2073	-	< 10	< 10	-	NA	NA
P-2074	-	< 5	< 10	-	NA	NA
P-2077	-	< 10	NA	-	NA	NA
P-2086	-	< 10	NA	-	NA	NA
P-2151	NA	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2154	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2155	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2161	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2162	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2165	< 10	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2166	< 10	< 1	< 0.1	< 5	NA	NA
P-2167	< 10	< 1	< 0,1	< 5	NA	NA
P-2168	< 5	< 1	< 0,1	< 5	NA	NA
P-2172	< 10	< 1	< 1	< 5	NA	NA
P-2174	-	< 1	< 1	< 10	NA	NA
P-2177	< 20	< 1	< 0,1	<10	NA	NA
P-2178	-	< 0,1	< 0,1	< 5	NA	NA

P-2180	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2181	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2183	< 20	< 0,1	< 0,1	-	NA	NA
P-2184	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2185	-	< 0,1	< 0,1	-	NA	NA
P-2187	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2188	NA	< 10	NA	NA	NA	NA
P-2189	-	< 1	< 1	< 10	NA	< 10
P-2190	< 10	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2192	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2193	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2194	NA	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2196	-	< 1	< 1	-	< 1	< 10
P-2197	NA	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2199	NA	< 5	NA	NA	NA	NA
P-2203	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2211	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2213	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2214	< 20	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2218	< 20	< 0,1	< 0,1	-	NA	NA
P-2219	-	< 0,1	< 0,1	-	< 5	NA
P-2220	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2222	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2224	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2226	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2228	-	< 1	NA	NA	NA	NA
P-2229	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA

P-2231	< 5	< 0,1	< 1	NA	NA	NA
P-2232	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2233	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2234	-	< 5	< 5	-	NA	NA
P-2235	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2236	-	< 0,1	< 0,1	NA	NA	NA
P-2239	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2260	-	< 1	< 1	NA	NA	NA
P-2299	-	< 1	< 1	-	NA	NA
P-2407	-	< 1	< 1	< 20	NA	NA
P-2408	NA	< 0,1	< 1	NA	NA	NA

Los compuestos también demuestran actividad *in vivo* en un modelo de xenoinjerto en el ratón para Colo205. A ratones hembras nu/nu se les implantaron fragmentos de trocar Colo-205 de ratones dadores, en forma subcutánea y alto en la axila. Se monitoreó el crecimiento tumoral a aproximadamente 100 mg de tamaño, y los ratones de distribuyeron en grupos de tratamiento de tal modo que la carga de tumor promedio dentro de un grupo se encuentra dentro del 10% de la carga de tumor promedio total. Los ratones se trataron con control vehículo, control positivo o compuesto (8 ratones por grupo) en 5% de DMSO y 95% de CMC (1%), con compuesto dosificado a 10 mg/kg por día durante catorce días. Los ratones fueron observados diariamente, midiéndose la carga de tumor y los pesos corporales dos veces por semana. Los animales con carga de tumor mayor de 1500-2000 mg y cualesquiera

animales en condición moribunda fueron sacrificados. El crecimiento tumoral promedio de los ratones del grupo control vehículo se comparó con el crecimiento tumoral promedio de los ratones que recibieron el compuesto de prueba. Se calculó la inhibición del crecimiento tumoral en porcentaje como 100 x [(crecimiento tumoral con el control-crecimiento tumoral con el compuesto de prueba) / crecimiento tumoral con el control].

La siguiente tabla provee datos que indican la inhibición del crecimiento tumoral en porcentaje para los compuestos, como se describen en la presente, en el modelo de ratón con xenoinjerto de Colo205:

Número de compuesto	% de inhibición del crecimiento tumoral
P-2011	72
P-2015	67
P-2021	35
P-2046	70
P-2056	66
P-2069	29
P-2071	59
P-2162	17
P-2178	0
P-2196	71
P-2211	0
P-2219	39

P-2232	54
P-2239	4
P-2260	79

Como una indicación de la solubilidad relativa, se evaluó la turbidez de los compuestos en soluciones acuosas. Para evaluar las posibles propiedades del compuesto en diferentes compartimientos fisiológicos, tales como el estómago, el intestino y la sangre, se usaron una serie de búferes acuosos con diverso pH. Así, cada compuesto se diluyó en cuatro búferes diferentes fisiológicamente relevantes y se midió la turbidez de la solución por espectrofotometría. Se usó la concentración del compuesto que demuestra la turbidez formando una suspensión suficientemente insoluble para aumentar la densidad óptica promedio por encima de 0,01 a tres longitudes de onda (490, 535 y 650 nm) para definir el límite de la solubilidad del compuesto en ese búfer.

Los compuestos se disolvieron a una concentración de 25 mM en dimetilsulfóxido, luego se diluyeron en forma seriada 1:1 en una placa de 96 cavidades, diluyendo 10 veces en dimetilsulfóxido puro, siendo la cavidad final de cada fila un testigo de dimetilsulfóxido. En una placa de ensayo se agregaron 99 µl de búfer apropiado a cada cavidad y se agregó 1 µl de cada dilución de muestra al búfer, alcanzando un rango de concentraciones totales finales en soluciones acuosas que tenían diferente pH.

Los búferes usados eran fluido gástrico simulado (SGF-pH 1,5) 0,5M de NaCl, pH 1,5; fluido intestinal simulado (SIF-pH 4,5 y pH 6,8) 0,05M de NaH_2PO_4, pH 4,5 y 6,8; y búfer Hepes (HEPES-pH 7,4) 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, pH 7,4. También se evaluaron los compuestos control pireno, estriol y HCl de propranolol. Las placas se centrifugaron y luego se mezclaron durante 1 minuto, y se leyó la absorbancia usando un Tecan Safire II para leer las longitudes de onda en el rango visible (490, 535 y 650 nm) en cuatro ubicaciones por cavidad, reflejando el grado de turbidez presente. Se graficó la densidad óptica promedio para cada longitud de onda en cada cavidad versus la concentración del compuesto, y se informó la concentración a la cual la curva cruza el umbral O.D. de 0,01 para cada longitud de onda como el resultado del ensayo de turbidez final. El promedio de las tres longitudes de onda se usó para comparar la turbidez de los compuestos. Se considera que los compuestos tienen baja solubilidad cuando la concentración umbral es <31,3 µM, solubilidad moderada cuando la concentración umbral es de 31,3 µM a 250 µM, y alta solubilidad cuando la concentración umbral es >250 µM.

La siguiente tabla provee datos que indican la solubilidad relativa (L = baja, M = moderada, H = alta) en base a la concentración umbral de la turbidez a cada pH para los compuestos como se describen en la presente:

Número de compuesto	Umbral de turbidez (L, M, H)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-2002	L	L	M	M
P-2003	M	M	M	H
P-2009	L	L	L	M
P-2010	L	L	M	M
P-2011	M	M	M	M
P-2014	L	M	M	M
P-2015	M	L	M	M
P-2016	H	L	M	M
P-2017	M	M	M	M
P-2018	L	M	M	M
P-2019	L	M	M	M
P-2020	M	M	M	M
P-2021	H	M	M	M
P-2022	H	M	M	H
P-2023	H	M	M	M
P-2024	M	L	M	M
P-2041	L	L	L	L
P-2042	L	L	L	L
P-2043	L	L	L	M
P-2045	L	L	L	M
P-2046	L	L	M	M
P-2051	M	M	M	M
P-2052	L	L	M	M
P-2053	L	L	M	M
P-2056	L	L	M	M

P-2069	H	M	M	H
P-2071	M	M	M	M
P-2086	M	M	M	H
P-2151	L	L	L	L
P-2155	L	L	L	L
P-2162	M	M	M	M
P-2165	L	L	L	L
P-2166	L	L	L	L
P-2168	L	L	L	L
P-2174	L	L	L	L
P-2177	H	M	L	L
P-2178	H	M	L	L
P-2180	L	L	L	L
P-2181	L	L	L	L
P-2183	L	L	L	L
P-2184	L	L	L	L
P-2185	L	L	L	L
P-2188	M	L	L	M
P-2189	L	L	L	L
P-2190	L	L	L	L
P-2192	L	L	L	L
P-2193	M	L	L	L
P-2194	L	L	L	L
P-2196	M	L	L	L
P-2197	M	L	L	L
P-2211	M	M	M	M
P-2213	H	M	L	L

P-2219	M	L	L	L
P-2222	L	L	L	L
P-2226	H	L	L	L
P-2229	M	L	M	M
P-2231	L	L	L	L
P-2232	M	M	L	L
P-2233	L	M	L	M
P-2235	L	M	L	L
P-2236	M	M	L	L
P-2239	L	M	L	M
P-2260	L	L	L	L
P-2407	L	L	L	L
P-2408	L	L	L	L

Las enzimas CYP (Citocromo P450) son las principales enzimas que metabolizan fármacos presentes en el hígado. La inhibición de la actividad de la enzima CYP (CI_{50}) para cada una de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4(BFC) y CYP3A4(BQ) se determina para los compuestos, en donde la inhibición del metabolismo de un substrato conocido lleva a una disminución en la fluorescencia del producto metabolizado. La fluorescencia del producto es monitoreada como una función de la concentración del compuesto.

Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido a una concentración de 100 mM. Estos se diluyeron con 1 µl en 82 µl de acetonitrilo. Luego se agregó una alícuota de

11 µl de esta solución a 204 µl de una mezcla de cofactor (1,3% NADPH Sistema de regeneración Solución A, 1,04% NADPH Sistema de regeneración Solución B de BD Biosciences, 5% de acetonitrilo y 0,05% dimetilsulfóxido). Estos se diluyeron luego en forma seriada 1:1 (160 µl a 160 µl de mezcla de co-factores) para un total de 10 puntos. Una alícuota de 10 µl de esta mezcla final se dispensó en placas de ensayo de 384 cavidades y se incubó durante 10 minutos a 37°C. Se agregó una mezcla de enzima y substrato (10 µl; 0,5 pmoles de CYP1A2/5 µM de CEC; 1,0 pmol de CYP2C9/75 µM de MFC; 0,5 pmoles de CYP2C19/25 µM de CEC; 1,5 pmoles de CYP2D6/1,5 µM de AMMC; 1,0 pmol de CYP3A4/50 µM de BFC; o 1,0 pmol de CYP3A4/40 µM de BQ) a estas placas de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron a 37°C (CYP1A2-15 min; CYP2C9-45 min; CYP2C19, 2D6 y 3A4-30 min) y se leyeron en un lector de placas Tecan Safire 2 (CYP1A2, 2C19 y 3A4 409 ex/460 em; CYP2C9 y 2D6 409 ex/530 em). Se usó la señal versus la concentración del compuesto para determinar la CI_{50}. Las enzimas y los substratos para este ensayo se obtuvieron de BD Biosciences. Si bien otros factores están involucrados en la determinación de los efectos de la CYP *in vivo*, los compuestos tienen preferentemente valores de CI_{50} de >5 µM, más preferentemente valores de CI_{50} de > 10 µM.

La siguiente tabla provee datos que indican la actividad inhibidora de la Cyp para los compuestos como se describen en la presente:

Número de compuesto	Cyp CI_{50} (μM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-2002	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2003	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2009	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2010	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2011	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2014	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2015	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2016	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10
P-2017	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2018	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2019	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2020	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2021	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2022	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2023	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	< 5
P-2024	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2029	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2031	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2033	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2036	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2037	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2039	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2041	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2042	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10

P-2043	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10
P-2045	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2046	> 10	< 5	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2051	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2052	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2053	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2054	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2056	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2069	> 10	> 10	< 5	> 10	< 5	< 5
P-2071	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	< 5
P-2072	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	< 5
P-2073	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	< 5
P-2074	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2077	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2086	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2151	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2154	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2155	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2162	< 5	> 10	5-10	> 10	5-10	< 5
P-2165	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2166	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2167	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-2168	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	5-10
P-2174	> 10	5-10	< 5	5-10	> 10	< 5
P-2177	> 10	5-10	< 5	> 10	< 5	> 10
P-2178	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	< 5
P-2180	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10

P-2181	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2183	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2184	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2185	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2187	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2188	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2189	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	< 5
P-2190	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2192	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2193	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2194	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2196	> 10	> 10	5-10	> 10	< 5	> 10
P-2197	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2199	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2211	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2213	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2214	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2218	> 10	NA	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2219	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2222	> 10	< 5	5-10	5-10	> 10	5-10
P-2223	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2224	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2226	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2228	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2229	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2231	< 5	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2232	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10

P-2233	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2235	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2236	> 10	< 5	< 5	> 10	< 5	5-10
P-2239	> 10	5-10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2260	> 10	5-10	5-10	> 10	< 5	5-10
P-2407	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2408	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de los compuestos (incluyendo cualesquiera formas sólidas o formulaciones de los mismos) en ratas machos Sprague Dawley o perros machos Beagle. Las ratas recibieron diariamente una dosis de compuesto o bien por inyecciones IV a través de catéteres yugulares implantados quirúrgicamente o por gavaje oral (PO). Cada compuesto se preparó como una solución stock de 20 mg/ml en dimetilsulfóxido, que se diluyó adicionalmente para proveer el stock de dosis a la concentración deseada para las formulaciones IV o PO. Para la dosis IV, se diluyó el stock de dosis en una mezcla 1:1:8 de Solutol®:etanol:agua. Para la dosis PO, se diluyó el stock de dosis en 1% de metilcelulosa. En un formato de cassette (o cada compuesto, la forma sólida del mismo o la formulación del mismo se realiza individualmente), se diluyeron los compuestos a 0,5 mg/ml cada uno para la dosis IV y 0,4 mg/ml cada uno para la dosis PO y se dosificaron a 1 mg/kg (2 ml/kg) o 2 mg/kg (5 ml/kg),

respectivamente. Para los animales que recibieron la dosis IV, se recogieron las muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante de heparina de litio a los 5, 15, 30 y 60 minutos y a las 4, 8 y 24 horas después de recibir la dosis cada día. Para los animales que recibieron la dosis PO, se recogieron las muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante de heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de recibir la dosis cada día. Los perros recibieron la dosis diaria por cápsulas orales en una formulación adecuada a 50 mg/ml. Se recogieron muestras de sangre de la vena cefálica con anticoagulante de heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de recibir la dosis cada día. Todas las muestras fueron procesadas a plasma y congeladas para el análisis posterior de cada compuesto por LC/MS/MS. Los niveles plasmáticos en función del tiempo se representaron gráficamente para evaluar la AUC (ng*h/ml). Los compuestos de acuerdo con la presente invención preferentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas con relación a los compuestos descriptos previamente, es decir, tienen valores substancialmente mayores para una o más de AUC, Cmax y vida media con relación a los compuestos descriptos previamente.

Ejemplo 16: Eficacia de los compuestos en combinación con los agentes quimioterapéuticos de cuidado estándar en cuatro líneas celulares de cáncer humano.

Los compuestos como se describen en la presente, en

combinación con un agente quimioterapéutico estándar, tal como 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina, pueden ser evaluados con respecto a su efectividad para eliminar las células tumorales humanas. Las líneas celulares tumorales humanas, tales como A-375 (melanoma maligno), SK-MEL-2 (melanoma maligno, metástasis de piel), COLO 205 (adenocarcinoma colorrectal, metástasis de ascitis) o SW-620 (adenocarcinoma colorrectal, metástasis del nódulo linfático) se pueden tratar con compuestos como se describen en la presente solos o en combinación con uno de los agentes quimioterapéuticos arriba mencionados.

Las células tumorales se cultivaron como una monocapa a 37°C en una atmósfera humidificada (5% de CO_2, 95% de aire). Las células se cultivaron en un medio de cultivo adecuado, por ej., RPMI 1640 (Ref BE12-702F, Cambrex, Verviers, Bélgica) que contenía 2 mM de L-glutamina y suplementado con 10% de suero fetal bovino (Ref DE14-801E, Cambrex). Para uso experimental, las células tumorales fueron separadas del matraz de cultivo mediante un tratamiento de 5 minutos con tripsina-verseno (Ref 02-007E, Cambrex), se diluyeron en medio de Hanks sin calcio o magnesio (Ref BE10-543F, Cambrex). El tratamiento con tripsina es neutralizado por adición de medio de cultivo. Las células se contaron en un hemocitómetro y su viabilidad se evaluó por exclusión de 0,25% de azul de tripano. Las líneas celulares se

chequearon con respecto a contaminación con micoplasma con el kit de ensayo Mycotect (Ref 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El test del micoplasma se ensayó de los sobrenadantes de cultivo de las líneas celulares y se comparó con los controles negativos y positivos.

Las células tumorales (10.000 por cavidad) se colocaron en placas de microtitulación de base plana de 96 cavidades (Ref 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, Francia) y se incubaron a 37°C durante 24 horas antes del tratamiento en 100 µl de medio de cultivo libre del fármaco suplementado con 10% de FBS. Para evaluar la CI_{50} de cada compuesto a ser usado para cada línea celular, se incubaron las células tumorales en un volumen final de 200 µl de RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS y que contenía o bien compuestos como se describen en la presente, o uno de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina. Los compuestos se testearon en un rango de concentración adecuado, tal como 10^{-8} a 10^{-3} M para los compuestos como se describen en la presente, 5-fluorouracilo, dacarbazina o gefitinib, 10^{-9} a 10^{-4} M para carboplatino, oxaliplatino o temozolomida, 10^{-11} a 10^{-6} M para paclitaxel o SN-38, y 10^{-15} a 10^{-10} M para vinblastina. Los compuestos, como se describen en la presente, se disolvieron en DMSO y se diluyeron con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. El 5-fluorouracilo (50 mg/ml, Dakota Pharm, LePlessis

Robinson, Francia), el carboplatino (10 mg/ml, Aguettant, Lyon, Francia) y el paclitaxel (6 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, Francia), se diluyeron con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. La dacarbazina (Sigma, Saint Quentin Fallavier, Francia) y la vinblastina (Lilly France S.A., Saint Cloud, Francia) se disolvieron en NaCl 0,9% y se diluyeron con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. El gefitinib se disolvió en una solución mixta de RPMI 1640 y DMSO y se diluyó con medio de cultivo a las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de 0,1% v/v). Se disolvió SN-38 (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) en DMSO y se diluyó con medio de cultivo a las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de 0,1% v/v). La temozolomida (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) se disolvió en agua para inyección y se diluyó con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. Las células se incubaron durante 96 horas en presencia de las substancias de prueba a 37°C bajo 5% de CO_2. Al final de los tratamientos, se evaluó la actividad citotóxica por un ensayo MTT.

Para el ensayo MTT, al final del tratamiento celular, se agregaron a cada cavidad 20 µl de una solución 5 mg/ml 0,22 µm de reactivo de tetrazolio filtrado (MTT, Ref M2128, Sigma) en solución salina con búfer fosfato (PBS, Ref BE17-517Q, Cambrex). Las placas de cultivo se incubaron durante 2 hs a 37°C. El sobrenadante resultante se removió y los cristales de

formazán se disolvieron con 200 µl de DMSO por cavidad. Se midió la absorbencia (OD) a 570 nm en cada cavidad usando un contador multitécnica VICTOR^{3m} 1420 (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, Francia).

La CI_{50} para cada compuesto en cada línea celular se determinó a partir de las mediciones de OD de cada muestra. La inhibición de la respuesta a la dosis de la proliferación celular se expresó como:

CI = (OD de las células expuestas al fármaco / OD de las cavidades sin fármaco) x 100.

El promedio de múltiples mediciones para cada concentración se representó gráficamente versus la concentración del fármaco. Las curvas de dosis-respuesta son representadas gráficamente usando XLFit 3 (IDBS, Gran Bretaña). Los valores de determinación de la CI_{50} (concentración del fármaco para obtener una inhibición del 50% de la proliferación celular) se calcularon usando el XLFit 3 a partir de curvas semi-logarítmicas. El valor de CI_{50} determinado para cada compuesto en cada línea celular se usó para determinar la concentración de los compuestos como se describen en la presente, y de los agentes quimioterapéuticos estándar que se usarán en combinación.

Las células se trataron con una combinación de cinco concentraciones de los compuestos, como se describen en la presente, y cinco concentraciones de uno de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o

vinblastina, en base a los resultados de la CI_{50}. Los compuestos y las células se trataron por la determinación de la CI50 descripta más arriba y se ensayaron por el ensayo MTT.

Los resultados se evaluaron para determinar si la combinación era sinergética o antagonista. Las interacciones del compuesto se calcularon por el análisis del efecto de múltiples fármacos y se realizaron por medio del principio de la ecuación media de acuerdo con la metodología descripta por Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul., 1984, 22: 27-55).

El índice de combinación (IC) se calculará mediante la ecuación de Chou y col. (Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55; "Encyclopaedia of human biology", Academic Press, 1991, 2: 371-9; "Synergism and Antagonism in Chemotherapy", Academic Press, 1991, 61-102) que tiene en cuenta la potencia (D_m o CI_{50}) y la forma de la curva dosis-efecto (el valor m). La ecuación general para el IC de los dos compuestos está dado por:

$$CI = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2} + \frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

en donde:

$(D_x)_1$ y $(D_x)_2$ en los denominadores son las dosis (o concentraciones) para el compuesto 1 y el compuesto 2 solos que demuestran x% de inhibición, mientras que $(D)_1$ y $(D)_2$ en los numeradores son las dosis de ambos compuestos (1 y 2) en combinación que también inhiben el

x% (iso-efectivos). CI<1, = 1 y >1 indican sinergismo, efecto aditivo y antagonismo, respectivamente.

Las $(D_x)_1$ y $(D_x)_2$ se pueden calcular de la ecuación del efecto de la media de Chou y col. (J. Natl. Cancer Inst. 1994, 86: 1517-24):

$$D_x = D_m\left(\frac{f_a}{(1-f_a)}\right)^{1/m}$$

en donde:

D_m es la dosis del efecto de la media que se obtiene del anti-log del intercepto en x del gráfico del efecto de la media, x = log(D) versus y = log{f_a/(1-f_a)} o $D_m = 10^{-(\text{intercepto en y})/m}$; y m es la pendiente del gráfico del efecto de la media y f_a es la fracción de células afectadas por el tratamiento.

Cada IC será calculado con software CalcuSyn (Biosoft, GB) de la fracción afectada promedio a cada concentración de relación del fármaco.

Todas las patentes y otras referencias mencionadas en la memoria indican el nivel de experiencia de los expertos en el arte al cual se refiere la invención, y se incorporan por referencia en su totalidad, incluyendo cualesquiera tablas y figuras, en la misma medida en que si cada referencia hubiera sido incorporada por referencia en su totalidad individualmente.

Un experto en el arte apreciará fácilmente que la presente invención es adecuada para obtener las ventajas y los fines mencionados, así como también las inherentes

a la presente. Los métodos, las variancias y las composiciones descriptos en la presente como actualmente representativos de las formas de realización preferidas, son ilustrativos y no pretenden ser limitativos del alcance de la invención. Los cambios con respecto a la presente y otros usos resultarán evidentes para los expertos en el arte, los cuales estarán comprendidos dentro del espíritu de la invención, están definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Resultará fácilmente evidente para un experto en el arte que se podrán realizar diversas substituciones y modificaciones a la invención divulgada en la presente sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. Por lo tanto, tales formas de realización adicionales se encuentran dentro del alcance de la presente invención y las siguientes reivindicaciones.

La invención descripta ilustrativamente en la presente puede ser practicada adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se hayan divulgado específicamente en la presente. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede ser reemplazado por cualquiera de los otros dos términos. Así, para una forma de realización de la invención que usa uno de los términos, la invención también incluye otra forma de realización en donde uno de esos términos es reemplazado por otro de esos términos. En cada forma

de realización, los términos tienen su significado establecido. Así, por ejemplo, una forma de realización puede comprender un método "que comprende" una serie de pasos, otra forma de realización podría comprender un método "que consiste esencialmente en" los mismos pasos, y una tercera forma de realización podría comprender un método "que consiste en" los mismos pasos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualesquiera equivalentes de las características mostradas y descriptas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Así, debería entenderse que aunque la presente invención ha sido divulgada específicamente por medio de formas de realización preferidas y características opcionales, la modificación y variación de los conceptos divulgados en la presente puede ser realizada por los expertos en el arte, y que se considera que tales modificaciones y variaciones están dentro del alcance de esta invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Además, en donde las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush u otra agrupación de alternativas, los expertos en el arte reconocerán que la invención también se describe de este modo en término de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush u

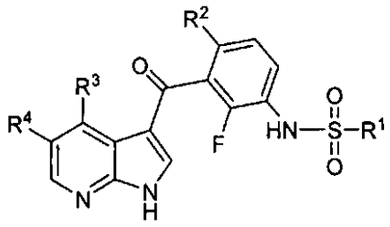
otro grupo.

Además, a menos que se indique lo contrario, en donde se proveen varios valores numéricos para las formas de realización, se describen formas de realización adicionales tomando dos valores cualesquiera diferentes como los puntos extremos de un rango. Tales rangos también están comprendidos en el alcance de la invención descripta.

Por lo tanto, las formas de realización adicionales se encuentran comprendidas en el alcance de la invención y en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

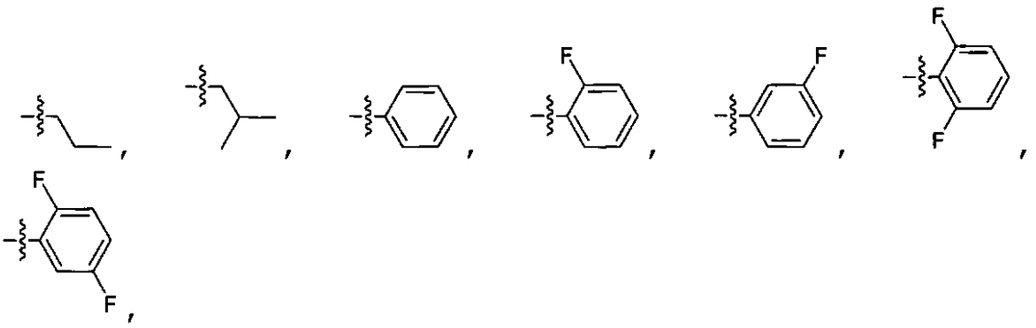
1. Un compuesto que tiene la estructura química de Fórmula I:

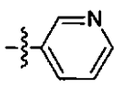


Fórmula I

o una sal, un profármaco o un tautómero del mismo, caracterizado porque:

R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en:



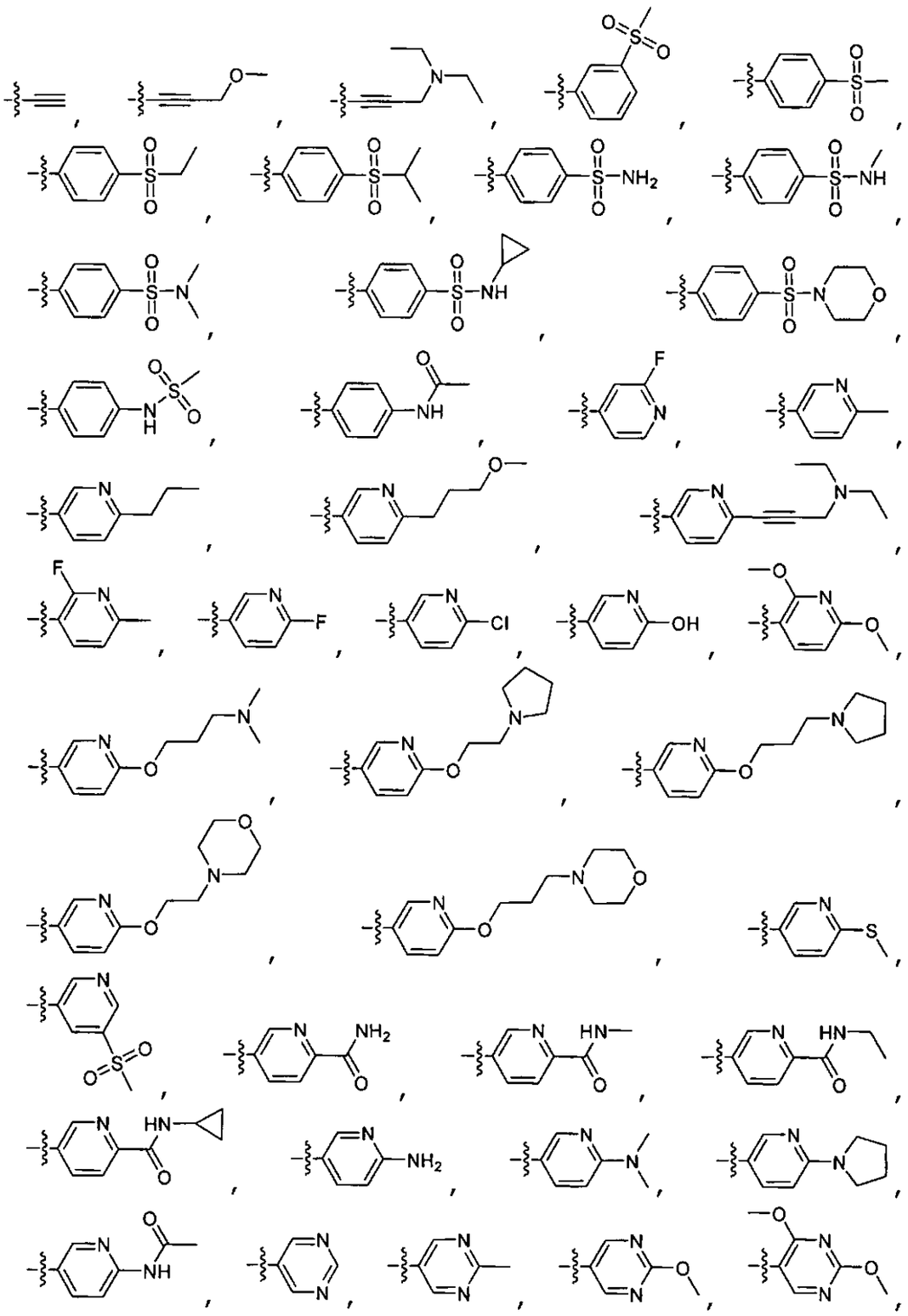
y  ,

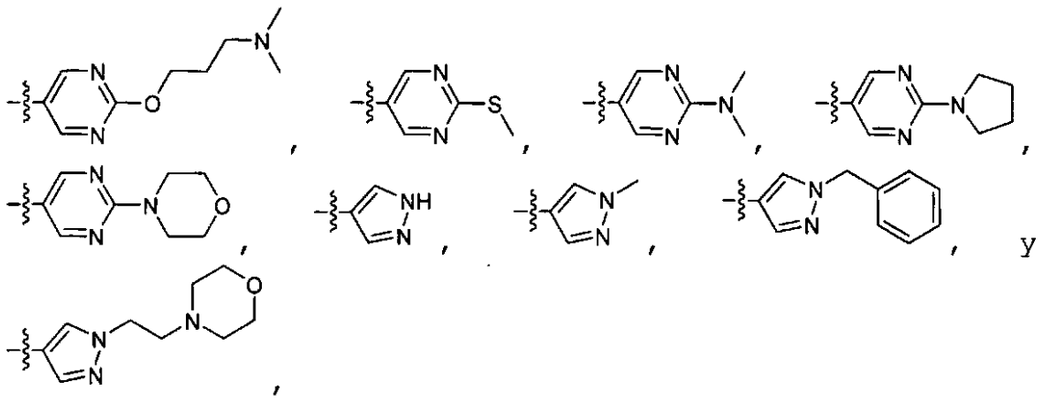
en donde  indica el punto de unión de R^1 al $S(O)_2$ mostrado en la Fórmula 1;

R^2 es hidrógeno o fluoro;

R^3 es hidrógeno, cloro, metoxi o ciano;

R^4 es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, metilo, metoxi, ciano,

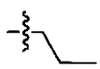


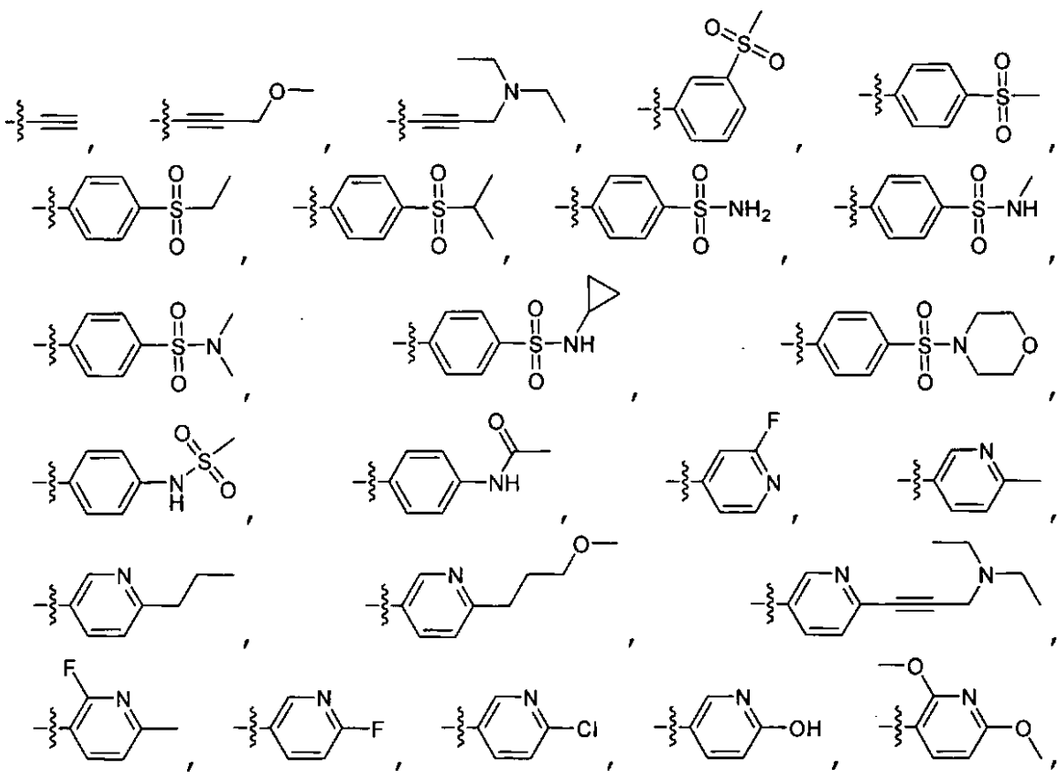


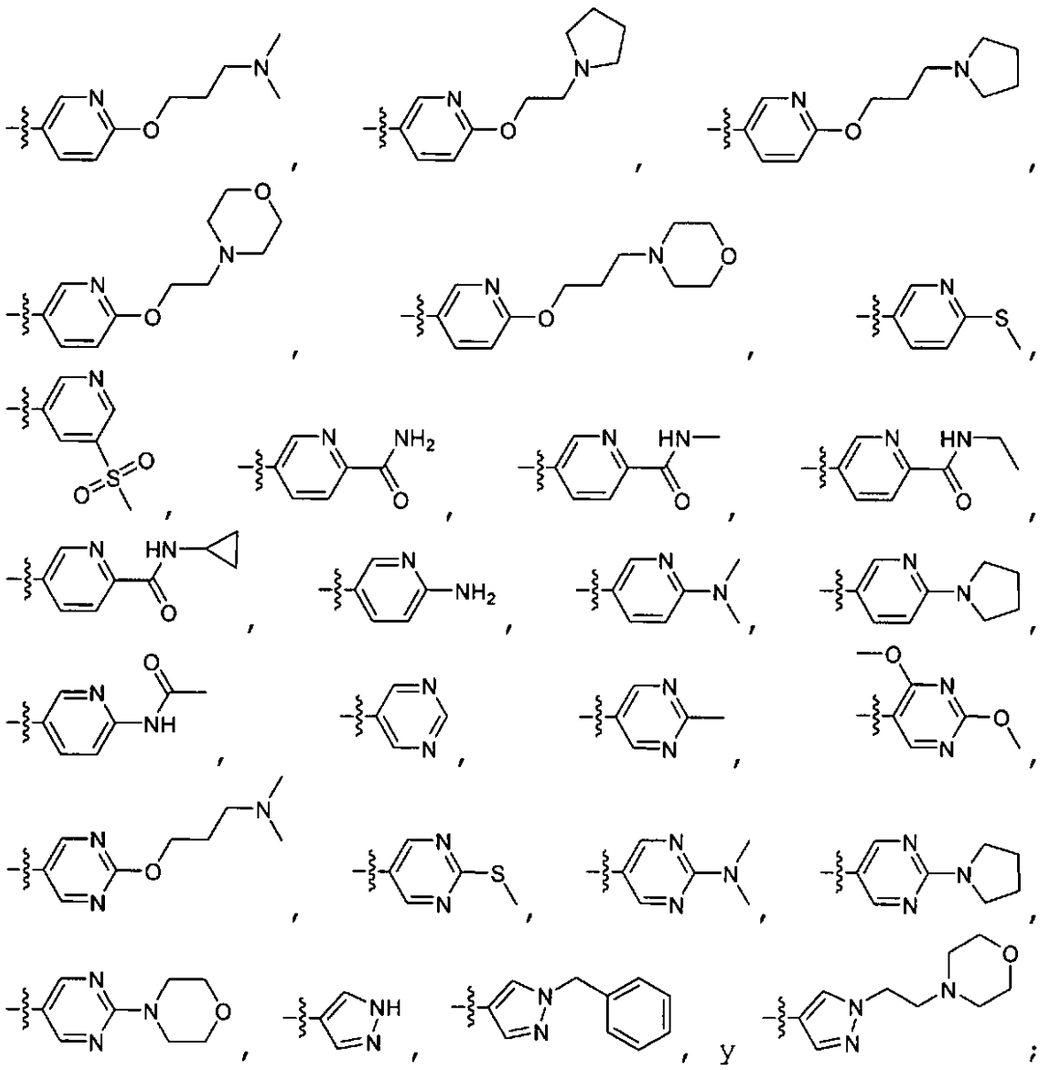
en donde 

indica el punto de unión de R^4 a la posición 5 del anillo de pirrolo[2,3-b]piridina mostrado en la Fórmula I;

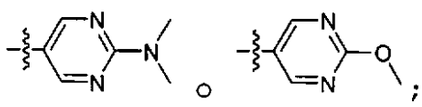
en donde:

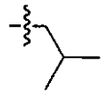
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es seleccionado entre el grupo que consiste en:

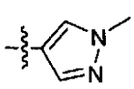


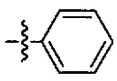


cuando R^1 es  , R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno, R^4 is:

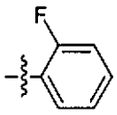
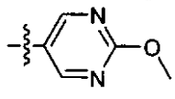
 ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es:

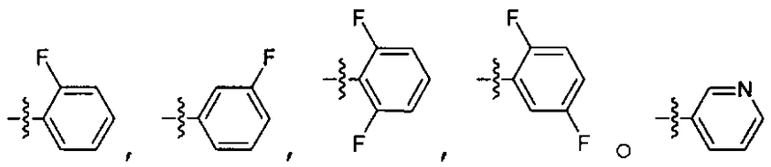
 ;

cuando R^1 es  ,

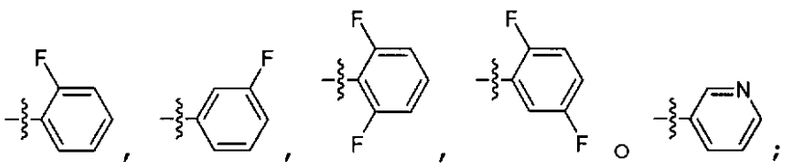
R^3 es hidrógeno y R^4 es ciano, R^2 es hidrógeno o fluoro;

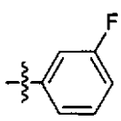
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, metoxi, ciano, o  ;

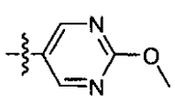
cuando R^2 es fluoro, R^4 es hidrógeno y R^3 es cloro, metoxi, o ciano, R^1 es:

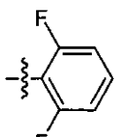
 ;

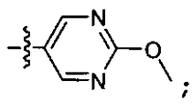
cuando R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es ciano, R^1 es:

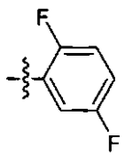
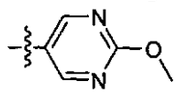
 ;

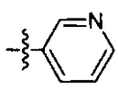
cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es:

metilo o  ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4

es cloro, metilo, ciano, o  ;

cuando R^1 es  , R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es cloro, metilo, metoxi, o  ; y

cuando R^1 es  ,

R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, R^4 es cloro, metilo o ciano.

2. Una composición caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Un kit caracterizado porque comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Un kit caracterizado porque comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 2.

5. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo, cáncer de pulmón, cáncer

ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar.

6. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

7. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

8. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad

efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar.

9. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

10. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece de, o que está en riesgo de padecer de, una enfermedad o condición, caracterizado porque comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o condición es seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y

cáncer del tracto biliar.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma,

glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores estromales gastrointestinales y cáncer del tracto biliar.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer endometrial y leucemia mieloide aguda.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer ovárico y cáncer del tracto biliar.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un inhibidor de pan Raf seleccionado entre el grupo que consiste en: N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2002**), N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2003**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2009**), N-[2,4-Difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-

carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2010**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2011**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2014**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2015**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2016**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2017**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**),

N-[2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-**

2024),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**),

N-[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2033**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2036**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2037**),

N-[3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2039**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2-fluoro-benceno-sulfonamida (**P-2041**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-benceno-sulfonamida (**P-2042**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-2,6-difluoro-benceno-sulfonamida (**P-2043**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-benceno-sulfonamida (**P-2045**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2046**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2051**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-

fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2052**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2053**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2054**), N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2056**), [2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2069**), [3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2071**), [3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2072**), [2,4-Difluoro-3-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2073**), [3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2074**), [3-(4-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2077**), [3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-3-sulfónico (**P-2086**),

Etilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2151**),

{3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2154**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2155**),

N-(4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (**P-2161**),

[2,4-Difluoro-3-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2162**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2165**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2166**),

4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida (**P-2167**),

N-Ciclopropil-4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonil-amino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benceno-sulfonamida (**P-2168**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2172**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2174**),
(2,4-Difluoro-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2177**),
(3-{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2178**),
Metilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2180**),
Ciclopropilamida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2181**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2183**),
{3-[5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2184**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (**P-2185**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido

propano-1-sulfónico (**P-2187**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2188**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2189**),
{3-[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2190**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2192**),
N-(5-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-acetamida (**P-2193**),
4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-bencenosulfonamida (**P-2194**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2196**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2197**),
{3-[5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2199**),

(3-{5-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-5-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2203**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metil-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2211**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2213**),

{3-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2214**),

{3-[5-(4-Etanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2218**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2219**),

Amida del ácido 5-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridina-2-carboxílico (**P-2220**),

(3-{5-[6-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2222**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2223**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-propil-piridin-3-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2224**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-metoxi-propil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2226**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2228**),

{3-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2229**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2231**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2232**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2233**),

{2,4-Difluoro-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2234**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2235**),

(2,4-Difluoro-3-{5-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil}-fenil)-amida

del ácido propano-1-sulfónico (**P-2236**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2239**),
{3-[5-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2241**),
[3-(5-Etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2260**),
{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-2299**),
{2-Fluoro-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2407**),
{3-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-2408**), y
cualquier sal, profármaco o tautómero del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
039363-4903		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/033571	04/05/2010	06/05/2009
Applicant		
PLEXXIKON, 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 7 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. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. ☐ 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:

PYRROLO[2,3.B] PYRIDINES WHICH INHIBIT RAF PROTEIN KINASE

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

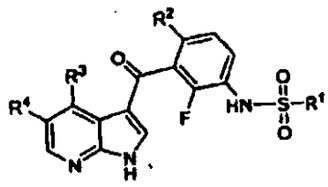
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/033571

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds (I) and salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, forms thereof and uses thereof are described. In certain aspects and embodiments, the described compounds or salts thereof, formulations thereof, conjugates thereof, derivatives thereof, and forms thereof are active on each of BRaf and c-Raf-1 protein kinase, and may also be active on either or both of A-Raf and B-Raf V600E protein kinase. Also described are methods of use thereof to treat diseases and conditions, including melanoma, colorectal cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, and biliary tract cancer.



Formula I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/033571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/02

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

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, WPI Data, BEILSTEIN 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 2008/079903 A1 (PLEXXIKON INC [US]; SPEVAK WAYNE [US]; CHO HANNA [US]; IBRAHIM PRABHA) 3 July 2008 (2008-07-03) Table on pages 85-87claims 1,20	1-17
X	WO 2007/002325 A1 (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRAHBHA N [US]; ARTIS DEAN R [US]; BREMER) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1,16,30; table 1	1-17
X	WO 2008/079906 A1 (PLEXXIKON INC [US]; SPEVAK WAYNE [US]; CHO HANNA [US]; IBRAHIM PRABHA) 3 July 2008 (2008-07-03) Table on pages 45-47claims 1,17	1-17

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2010	13/09/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/033571

Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:

1-17(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2010 /033571

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 123 and page 124 lines 1-2

---

2. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 3-4

---

3. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 line 5

---

4. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 line 6

---

5. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 7-8

---

6. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 9-10

---

7. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 124 lines 11-12

---

8. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 line 1

---

9. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 lines 2-3

---

10. claims: 1-17(partially)

Compounds (I) as claimed on page 125 lines 4-5

---

11. claims: 1-17(partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds (I) as claimed on page 125 line 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/033571

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079903 A1	03-07-2008	AR 064476 A1	01-04-2009
		AU 2007336906 A1	03-07-2008
		CA 2673000 A1	03-07-2008
		CL 37972007 A1	18-07-2008
		CN 101668757 A	10-03-2010
		CR 10860 A	30-06-2009
		EC SP099444 A	31-07-2009
		EP 2097414 A1	09-09-2009
		JP 2010514687 T	06-05-2010
		KR 20090095654 A	09-09-2009
		US 2008167338 A1	10-07-2008
		WO 2008079906 A1	03-07-2008
		UY 30816 A1	31-07-2008
WO 2007002325 A1	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		BR PI0611863 A2	02-12-2008
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EC SP088121 A	20-02-2008
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		JP 2008546797 T	25-12-2008
		KR 20080030619 A	04-04-2008
		NZ 565255 A	30-04-2010
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
WO 2008079906 A1	03-07-2008	AR 064476 A1	01-04-2009
		AU 2007336906 A1	03-07-2008
		CA 2673000 A1	03-07-2008
		CL 37972007 A1	18-07-2008
		CN 101668757 A	10-03-2010
		CR 10860 A	30-06-2009
		EC SP099444 A	31-07-2009
		EP 2097414 A1	09-09-2009
		JP 2010514687 T	06-05-2010
		KR 20090095654 A	09-09-2009
		US 2008167338 A1	10-07-2008
		WO 2008079903 A1	03-07-2008
		UY 30816 A1	31-07-2008

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-150246- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:05:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐