



Organizacion y -
Digitalizacion CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-62881

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULACIÓN DE CINASAS, E
INDICACIONES PARA ELLO

SOLICITANTE: PLEXXIKON, INC.

DIRECCIÓN: 91 Bolívar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, Estados Unidos
de América

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 17 de Junio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA. OFICINA INDUSTRIAL Y COMERCIAL



No. 09-062881- -00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:23:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 158

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000108

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PLEXXIKON, INC.

Dirección: 91 Bolívar Drive, Suite A, Berkeley,
CA 94710 E.U.A

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ 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/USP2007/088237

Fecha Diciembre 19, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/079906

Fecha Julio 3, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULACIÓN DE CINASAS, E
INDICACIONES PARA ELLO

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/435, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 21, 2006

(31) Número de
Solicitud

60/876,953

9

Comprobante de pago No. 09-44589

Fecha Junio 16 de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-191.351



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 78.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/088237

1. **Wayne SPEVAK,** ✓
1585 Campus Drive,
Berkeley, CA 94708
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Hanna CHO,** ✓
425 Orange Street,
#314, Oakland, CA 94610
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

3. **Prabha N. IBRAHIM,** ✓
3380 Lubich Drive,
Mountain View, CA 94040
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. **Shenghua SHI,** ✓
3979 Via Cangrejo,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. **Shumeye MAMO,** ✓
3000 Courtland Avenue,
Oakland, CA 94619
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

6. **Sam GILLETTE,** ✓
1042 Underhills Road,
Oakland, CA 94610
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

7. **Hongyao ZHU,** ✓
91 Bolívar Drive, Suite
A. Berkeley, CA 94710
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062881- -00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:23:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411. PRESENTACION Edicio: 150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,589
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800155	16/06/2009	6,975,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

J

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

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

7

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, <i>Lead Generation</i>	(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.

Apostilla adjunta:

ESTADO DE CALIFORNIA	
Secretario de Estado	
APOSTILLA	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	<u>Gregory J. Smith</u>
3. Actuando en calidad de:	<u>Asesor y Registrador del Condado</u>
4. Lleva el sello/estampilla de:	<u>Condado de San Diego</u>
<u>Certificado</u>	
5. En:	<u>San Diego, California</u>
6. El:	<u>Día 8 de Mayo de 2006</u>
7. Por:	<u>Sub Secretario de Estado, Estado de California</u>
8. Bajo el No.	<u>137384</u>
9. Sello / estampilla:	<u>Gran Sello de Estado de California</u>
10. Firma:	<u>BRUCE McPHERSON, Secretario de Estado.</u>
	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

State of California



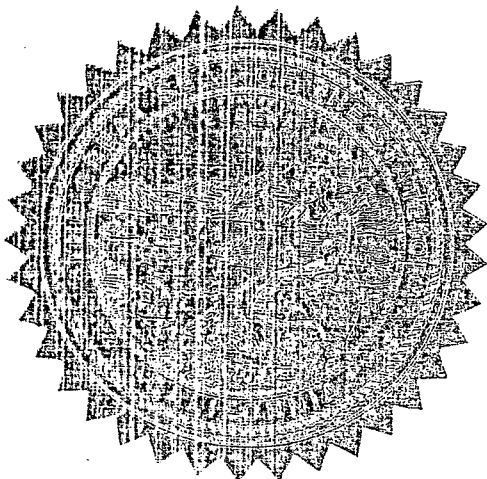
SECRETARY OF STATE **APOSTILLE**

(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 *L. Cheryl Allen*





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



11

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

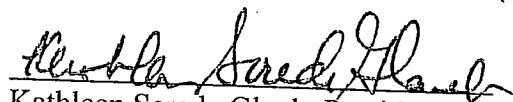
Signature

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

12

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

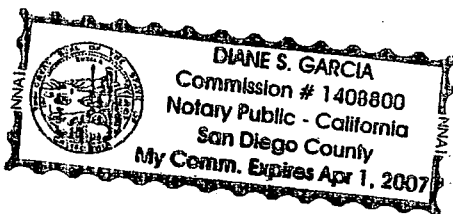
DEAN RICHARD ARTIS

KATHLEEN SEREDA GLAD

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



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

WITNESS my hand and official seal.

[Signature]
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:

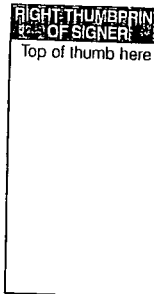
Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

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

Signer Is Representing:

PLEXIKON INC



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2008 (03.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/079906 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(US). ZHU, Hongyao [US/US]; 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/088237

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

(22) International Filing Date:
19 December 2007 (19.12.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BI, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/876,953 21 December 2006 (21.12.2006) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SPEVAK, Wayne** [US/US]; 1585 Campus Drive, Berkeley, CA 94708 (US). **CHO, Hanna** [US/US]; 425 Orange Street, #314, Oakland, CA 94610 (US). **IBRAHIM, Prabha N.** [US/US]; 3380 Lubich Drive, Mountain View, CA 94040 (US). **SHI, Shenghua** [US/US]; 3979 Via Cangrejo, San Diego, CA 92130 (US). **MAMO, Shumeye** [US/US]; 3000 Courtland Avenue, Oakland, CA 94619 (US). **GILLETTE, Sam** [US/US]; 1042 Underhills Road, Oakland, CA 94610

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments



WO 2008/079906 A1

(54) Title: PYRROLO [2, 3 B] PYRIDINE DERIVATIVES AS KINASE MODULATORS

(57) Abstract: Compounds active on protein kinases are described, as well as methods of using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.

PYRROLO [2,3-B] PYRIDINE DERIVATIVES AS KINASE MODULATORS

RELATED PATENT APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional App. No. 60/876,953, entitled "Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor", filed December 21, 2006, and is related to U.S. Patent App. No. 11/473,347, entitled "Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor", filed June 21, 2006, which claims the benefit of U.S. Provisional App. No. 60/731,528, entitled "Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor", filed October 28, 2005, and U.S. Provisional App. No. 60/692,960, entitled "Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor", filed June 22, 2005, all of which are incorporated herein by reference in their entireties and for all purposes.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to kinases and compounds which modulate kinases, and uses therefor. Particular embodiments contemplate disease indications which are amenable to treatment by modulation of kinase activity by the compounds of the present invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The information provided herein is intended solely to assist the understanding of the reader. None of the information provided nor references cited is admitted to be prior art to the present invention. Each of the references cited herein is incorporated herein by reference in its entirety.

[0004] Receptor protein kinases regulate key signal transduction cascades that control or are involved in the control of a plethora of physiological functions including cellular growth and proliferation, cell differentiation, cellular development, cell division, cell adhesion, stress response, short-range contact-mediated axonal guidance, transcription regulation, aberrant mitogenesis, angiogenesis, abnormal endothelial cell-cell or cell-matrix interactions during vascular development, inflammation, lymphohematopoietic stem cell activity, protective immunity against specific bacteria, allergic asthma, aberrant tissue-specific responses to the activation of the JNK signal transduction pathway, cell transformation, memory, apoptosis, competitive activity-dependent synapse modification at the neuromuscular synapse, immunological mediation of disease, and calcium regulation.

[0005] Specific disease states associated with aberrant regulation of protein kinases include, for example without limitation, acrocephalo-syndactyly type I, acute myeloid leukemia, AIDS-induced

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

non-Hodgkin's lymphoma, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, arthritis, asthma, atherosclerosis, atopic dermatitis, autoimmune diseases, bacterial infection, bladder cancer, cancer of the breast, cancer of the central nervous system, cancer of the colon, cancer of the endometrium, cancer of the fallopian tube, cancer of the gastrointestinal tract, cancer of the ovary, heart failure, chronic myeloid leukemia, colon carcinoma, colorectal cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Crouzon Syndrome, diabetes, diabetic nephropathy, emphysema, endometriosis, epidermoid cancer, fibrotic disorders, gastrointestinal stromal tumor (GIST), glomerulonephritis, Graves' disease, head injury, hepatocellular carcinoma, Hirschsprung's disease, human gliomas, immunodeficiency diseases, inflammatory disorders, ischemic stroke, Jackson-Weiss syndrome, leiomyosarcoma, leukemias, lupus nephritis, malignant melanoma, malignant nephrosclerosis, mastocytosis, mast cell tumors, melanoma of the colon, MEN2 syndromes, metabolic disorders, migraine, multiple sclerosis, myeloproliferative disorders, nephritis, neurodegenerative diseases, neurotraumatic diseases, non small cell lung cancer, organ transplant rejection, osteoporosis, pain, Parkinson's disease, Pfeiffer Syndrome, polycystic kidney disease, primary lymphoedema, prostate cancer, psoriasis, vascular restenosis, rheumatoid arthritis, dermal and tissue scarring, selective T-cell defect (STD), severe combined immunodeficiency (SCID), small cell lung cancer, spinal cord injury, squamous cell carcinoma, systemic lupus erythematosus, testicular cancer, thrombotic microangiopathy syndromes, Wegener's granulomatosis, X-linked agammaglobulinemia, viral infection, diabetic retinopathy, alopecia, erectile dysfunction, macular degeneration, chronic lymphocytic leukemia (CLL), myelodysplastic syndrome (MDS), neurofibromatosis, and tuberous sclerosis.

[0006] This application is related to the following published patent applications: WO 2004024895, US 20040142864, WO 2004078923, US 20050170431, WO 2005028624, US 20050164300, and WO 2005062795, each of which are hereby incorporated by reference herein in their entireties including all specifications, figures, and tables, and for all purposes.

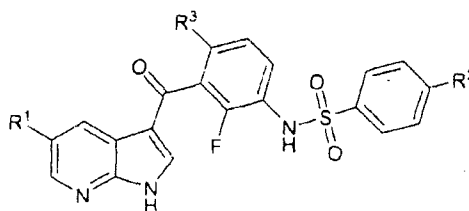
SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] Compounds are contemplated that are active on protein kinases in general, including, but not limited to, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Hcr2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Rön, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, and/or Zap70, including any mutations of these kinases. In some aspects, the compounds are active on protein kinases including A-Raf, B-Raf and/or c-Raf-1, including any mutations thereof. In some aspects, compounds are of Formula I, Formula II, or Formula III, as

described below.

[0008] Also contemplated in accordance with the present invention are methods for the use of the above-described compounds in treating diseases and conditions associated with regulation of the activity of the above-described kinases. Thus, the use of compounds for therapeutic methods involving modulation of protein kinases are provided, as well as compounds that can be used for therapeutic methods involving modulation of protein kinases.

[0009] In some embodiments, compounds have the structure according to the following Formula I:



Formula I

all salts, prodrugs, tautomers and isomers thereof,

wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, and -S(O)₂R⁷, wherein lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, -OH, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R¹ or as substituents of lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R² is selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷,

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

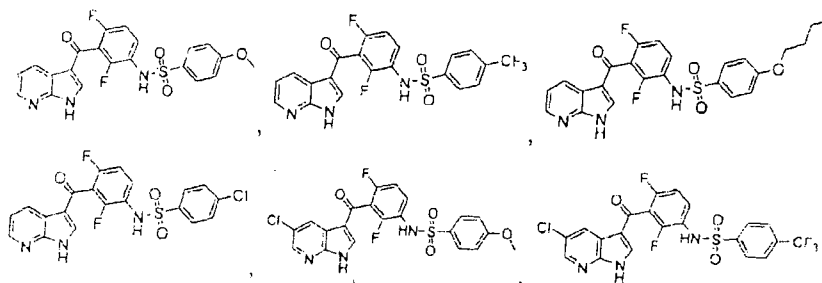
$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^2 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

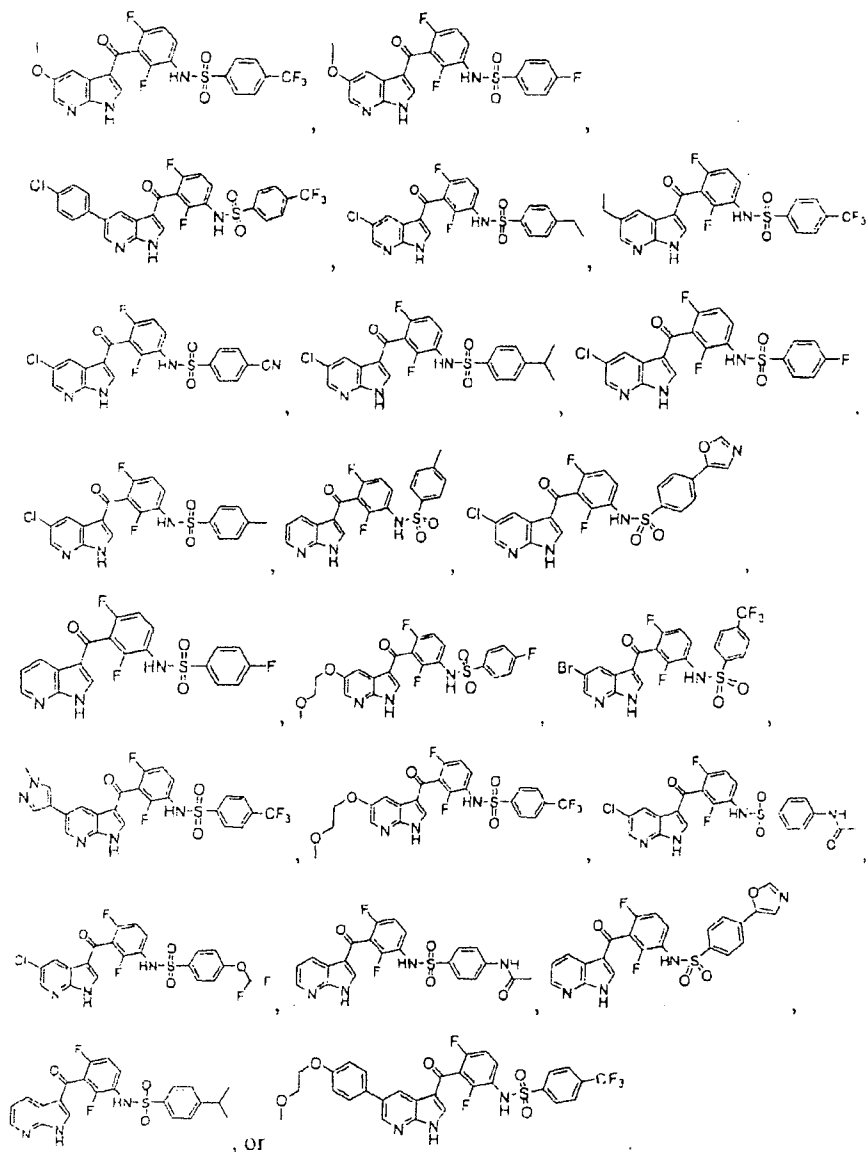
R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro and chloro;

R^7 is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^7 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R^8 at each occurrence is independently hydrogen or lower alkyl; and

R^9 at each occurrence is independently selected from the group consisting of lower alkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and wherein heterocycloalkyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-\text{CN}$, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy and fluoro substituted lower alkoxy, provided, however, the compound is not





[0010] In some embodiments of compounds of Formula I, R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^8R^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_2NR^8R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and

protein kinase mediated disease or condition includes a disease or condition for which Raf inhibition provides a therapeutic benefit, e.g. wherein treatment with Raf inhibitors, including compounds described herein, provides a therapeutic benefit to the subject suffering from or at risk of the disease or condition. In one aspect, the method involves administering to the subject an effective amount of one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III in combination with one or more other therapies for the disease or condition. Similarly, the terms "A-Raf, B-Raf or c-Raf-1 protein kinase mediated disease or condition," "A-Raf, B-Raf or c-Raf-1 mediated disease or condition," and the like refer to a disease or condition in which the biological function of an A-Raf, B-Raf or c-Raf-1 kinase, respectively, including any mutations thereof, affects the development, course and/or symptoms of the disease or condition, and/or in which modulation of the A-Raf, B-Raf or c-Raf-1 protein kinase, respectively, alters the development, course, and/or symptoms of the disease or condition.

[0029] In some embodiments, a compound of Formula I, Formula II, or Formula III is an inhibitor of a Raf kinase 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 of Formula I, Formula II, or Formula III 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, B-Raf V600E mutant, or B-Raf V600E/T529I mutant. In some embodiments, a compound of Formula I, Formula II, or Formula III will selectively inhibit one Raf kinase relative to one or more other Raf kinases. In some embodiments, the compound of Formula I, Formula II, or Formula III will selectively inhibit the effects of a mutation of the Raf kinase relative to the wild type kinase, for example B-Raf V600E mutant relative to wild type B-Raf.

[0030] Further to any of the above mentioned embodiments, a compound will also inhibit the effects of a mutation of the kinase, including, but not limited to, a mutation that is related to a disease state, such as a cancer. For example, B-Raf V600E mutant is present in a high percentage of some cancers, such as melanoma, and compounds of Formula I, Formula II, or Formula III will inhibit the kinase activity of this mutant.

[0031] Further to any of the above embodiments, a compound may selectively inhibit one kinase relative to one or more other kinases, where preferably inhibition is selective with respect to any other kinases, whether a kinase discussed herein, or other kinases. In some embodiments, the compound may selectively inhibit the effects of a mutation of the kinase relative to the wild type kinase, for example B-Raf V600E mutant relative to wild type B-Raf. In some embodiments, the compound may selectively inhibit Fms relative to Kit. Selective inhibition of one kinase relative to another is such that the IC_{50} for the one kinase may be at least about 2-fold, also 5-fold, also 10-fold, also 20-fold,

also 50-fold, or at least about 100-fold less than the IC_{50} for any of the other kinases as determined in a generally accepted kinase activity assay.

[0032] In another aspect, compositions are provided that include a therapeutically effective amount of one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III and at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, and/or diluent, including combinations of any two or more compounds of Formula I, Formula II or Formula III. The composition can further include a plurality of different pharmacologically active compounds, which can include a plurality of compounds of Formula I, Formula II, and/or Formula III. In another aspect, the composition can include one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III along with one or more compounds that are therapeutically effective for the same disease indication. In one aspect, the composition includes one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III 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 aspect, the composition includes one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III effective in treating a cancer and one or more other compounds that are effective in treating the cancer, further wherein the compounds are synergistically effective in treating the cancer.

[0033] In another aspect, methods are provided for treating a protein kinase mediated disease or condition in an animal subject, wherein the method involves administering to the subject an effective amount of a composition including one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III.

[0034] In one aspect, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, B-Raf V600E mutant, or B-Raf V600E/T529I mutant by administering to the subject an effective amount of a composition including one or more compounds of Formula I, Formula II or Formula III. In one aspect, the invention provides methods for treating a disease or condition mediated by A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, B-Raf V600E mutant, or B-Raf V600E/T529I mutant by administering to the subject an effective amount of a composition including one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III in combination with one or more other suitable therapies for treating the disease. In one aspect, the invention provides methods for treating a cancer mediated by B-Raf V600E mutant or B-Raf V600E/T529I mutant by administering to the subject an effective amount of a composition including one or more of Formula I, Formula II, or Formula III in combination with one or more suitable anticancer therapies, such as one or more chemotherapeutic drugs.

[0035] In one aspect, the invention provides a method of treating a cancer by administering to the subject an effective amount of a composition including one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, 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 aspect, 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, and bone marrow and stem cell transplantation.

[0036] In a preferred embodiment, the invention provides a method of treating a cancer by administering to the subject an effective amount of a composition including one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, in combination with one or more suitable chemotherapeutic agents. In one aspect, the one or more suitable chemotherapeutic agents is selected from an alkylating agent, including, but not limited to, adozelesin, altretamine, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquone, carmustine, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, estramustine, fotemustine, hepsulfam, ifosfamide, improsulfan, irifolven, lomustine, mechlorethamine, melphalan, oxaliplatin, piposulfan, semustine, streptozocin, temozolomide, thiotepa, and treosulfan; an antibiotic, including, but not limited to, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, neocarzinostatin, pentostatin, and plicamycin; an antimetabolite, including, but not limited to, azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, cytarabine, decitabine, flouxuridine, fludarabine, 5-fluorouracil, florafur, gemcitabine, hydroxyurea, mercaptopurine, methotrexate, nelarabine, pemetrexed, raltitrexed, thioguanine, and trimetrexate; an immunotherapy, including, but not limited to, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, and 90 Y ibritumomab tiuxetan; a hormone or hormone antagonist, including, but not limited to, anastrozole, androgens, buscrelin, diethylstilbestrol, exemestane, flutamide, fulvestrant, goserelin, idoxifene, letrozole, leuprolide, magesotrol, raloxifene, tamoxifen, and toremifene; a taxane, including, but not limited to, DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel and DHA-paclitaxel; a retinoid, including, but not limited to, alitretinoin, bexarotene, fenretinide, isotretinoin, and tretinoin; an alkaloid, including, but not limited to, etoposide, homoharringtonine, teniposide, vinblastine, vincristine, vindesine, 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, edotecarin, exatecan, irinotecan (also active metabolite SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin)), rubitecan, topotecan, and 9-aminocamptothecin; a kinase inhibitor,

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

including, but not limited to, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylate, lapatinib, sorafenib, sunitinib malate, AFE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, 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), aminoglutethimide, asparaginase, bryostatin-1, cilengitide, E7389, ixabepilone, procarbazine, sulindac, temsirolimus, tipifarnib. Preferably, the method of treating a cancer involves administering to the subject an effective amount of a composition including one or more of Formula I, Formula II, or Formula III in combination with a chemotherapeutic agent selected from 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomide, vinblastine, bevacizumab, cetuximab, or erlotinib.

[0037] In another aspect, the invention provides a method of treating or prophylaxis of a disease or condition in a mammal, by administering to the mammal a therapeutically effective amount of one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, a prodrug of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or prodrug. The compound can be alone or can be part of a composition. In another aspect, the invention provides a method of treating or prophylaxis of a disease or condition in a mammal, by administering to the mammal a therapeutically effective amount of one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, a prodrug of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or prodrug in combination with one or more other suitable therapies for the disease or condition.

[0038] In a related aspect, the invention provides kits that include a composition as described herein. In some embodiments, the composition is packaged, e.g., in a vial, bottle, flask, which may be further packaged, e.g., within a box, envelope, or bag; the 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 composition is approved for administration to a mammal, e.g., a human, for a protein kinase mediated disease or condition; the invention kit includes written instructions for use and/or other indication that the composition is suitable or approved for administration to a mammal, e.g., a human, for a protein kinase-mediated disease or condition; and the composition is packaged in unit dose or single dose form, e.g., single dose pills, capsules, or the like.

[0039] In aspects involving treatment or prophylaxis of a disease or condition with one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, the disease or condition is, for example without limitation, neurologic diseases, including, but not limited to, cerebrovascular ischemia, multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, dementia, senile chorca, and Huntington's disease; neoplastic diseases and associated

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

complications, including, but not limited to, chemotherapy-induced hypoxia, gastrointestinal stromal tumors (GISTs), prostate tumors, mast cell tumors (including canine mast cell tumors), acute myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, melanoma, mastocytosis, gliomas, glioblastoma, astrocytoma, neuroblastoma, sarcomas (e.g. sarcomas of neuroectodermal origin, leiomyosarcoma), carcinomas (e.g. lung, breast, pancreatic, colon, hepatocellular, renal, female genital tract, squamous cell, carcinoma in situ), lymphoma (e.g. histiocytic lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma), MEN2 syndromes, neurofibromatosis (including Schwann cell neoplasia), myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, cancers of the thyroid, liver, bone, skin, brain, central nervous system, pancreas, lung (e.g. small cell lung cancer, non small cell lung cancer), breast, colon, bladder, prostate, gastrointestinal tract, endometrium, fallopian tube, testes and ovary, and metastasis of tumors to other tissues; pain of neuropathic or inflammatory origin, including, but not limited to, acute pain, chronic pain, bone 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, reperfusion injury and ischemia (e.g. cerebrovascular ischemia, liver ischemia); inflammation including, but not limited to, age-related macular degeneration, rheumatoid arthritis, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, Sjogren's Syndrome, Wegener's granulomatosis, psoriasis, scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, myasthenia gravis, multiple sclerosis, osteoarthritis, endometriosis, scarring (e.g. dermal, tissue), vascular restenosis, fibrotic disorders, hypereosinophilia, CNS inflammation, pancreatitis, nephritis, atopic dermatitis, and hepatitis; immunodeficiency diseases, including, but not limited to, severe combined immunodeficiency (SCID), organ transplant rejection, and graft versus host disease; renal or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, interstitial nephritis, Lupus nephritis, prostate hyperplasia, chronic renal failure, tubular necrosis, diabetes-associated renal complications, and hypertrophy; metabolic diseases, including, but not limited to, type 1 diabetes, type 2 diabetes, metabolic syndrome, obesity, hepatic steatosis, insulin resistance, hyperglycemia, lipolysis and obesity; infection, including, but not limited to, *Helicobacter pylori*, Hepatitis and Influenza viruses, fever, and sepsis; pulmonary diseases, including, but not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), acute respiratory distress syndrome (ARDS), asthma, allergy, bronchitis, emphysema, and pulmonary fibrosis; genetic developmental diseases, including, but not limited to, Noonan's syndrome, Crouzon syndrome, acrocephalo-syndactyly type I, Pfeiffer's syndrome, Jackson-Weiss syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneouskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC) and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases; disorders of bone structure, mineralization and bone reformation and resorption, including, but not limited to, osteoporosis, increased risk of fracture, Paget's disease, hypercalcemia, and metastasis of cancer to

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

bone; Grave's disease; Hirschsprung's disease; lymphoedema; selective T-cell defect (STD); X-linked agammaglobulinemia; diabetic retinopathy; alopecia; erectile dysfunction; and tuberous sclerosis.

[0040] In aspects involving treatment or prophylaxis of a disease or condition with one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, the invention provides methods for treating an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated or c-Raf-1-mediated disease or condition in an animal subject (e.g. a 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), e.g., a disease or condition characterized by abnormal A-Raf, B-Raf, and/or c-Raf-1 activity (e.g. kinase activity). Invention methods 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 one or more compounds of Formula I, Formula II or Formula III. In one embodiment, the A-Raf-mediated, B-Raf-mediated, and/or C-Raf 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; 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, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer 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 including, but not limited to, psoriasis, 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; renal or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to, *Helicobacter pylori*, *Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, 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, (faciocutaneouskeletal 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 palmitoyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency).

[0041] In a related aspect, one or more compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, 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; 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, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer 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 including, but not limited to, psoriasis, 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; renal or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to, *Helicobacter pylori*, Hepatitis and Influenza viruses, fever, 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, (faciocutaneous skeletal 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 palmitoyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency).

[0042] The compounds of Formula I, Formula II, or Formula III with kinase activity IC_{50} less than 10 μ M as determined in a standard assay described herein can be used to treat the following exemplary protein kinase mediated diseases and conditions related to protein kinases A-Raf, B-Raf and/or c-Raf-1, including any mutations thereof; for example without limitation:

modulation of A-Raf, which is related to 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 palmitoyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency);

modulation of B-Raf and/or c-Raf-1, which is related to neurologic diseases, including, but not limited to, 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, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer 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 including, but not limited to, psoriasis, 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; renal or prostatic diseases, including, but not limited to, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia; metabolic disorders, including, but not limited to, obesity; infection, including, but not limited to, *Helicobacter pylori*, Hepatitis and Influenza viruses, fever, 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, (faciocutaneouskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest

syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases.

[0043] Additional aspects and embodiments will be apparent from the following Detailed Description and from the claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

[0044] As used herein the following definitions apply unless clearly indicated otherwise:

[0045] "Halogen" refer to all halogens, that is, chloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br), or iodo (I).

[0046] "Hydroxyl" or "hydroxy" refer to the group -OH.

[0047] "Thiol" refers to the group -SH.

[0048] "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 alkyl group is attached at any available point to produce 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 "substituted lower alkyl" denotes lower alkyl that is independently substituted, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound. 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. While it is understood that substitutions are attached at any available atom to produce a stable compound, when optionally substituted alkyl is an R group of a moiety such as -OR, -NHR, -C(O)NHR, and the like, substitution of the alkyl R group is such that substitution of the alkyl carbon bound to any -O-, -S-, or -N- of the moiety (except where -N- is a heteroaryl ring atom) excludes substituents that would result in any -O-, -S-, or -N- of the substituent (except where -N- is a heteroaryl ring atom) being bound to the alkyl carbon bound to any -O-, -S-, or -N- of the moiety.

[0049] "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. Examples of lower alkenyl groups include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, and the like. A "substituted lower alkenyl" denotes lower alkenyl that is independently substituted, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5,

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound. 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. While it is understood that substitutions are attached at any available atom to produce a stable compound, substitution of alkenyl groups are such that -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, or N (except where N is a heteroaryl ring atom), are not bound to an alkene carbon thereof. Further, where alkenyl is a substituent of another moiety or an R group of a moiety such as -OR, -NHR, -C(O)R, and the like, substitution of the moiety is such that any -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, or N thereof (except where N is a heteroaryl ring atom) are not bound to an alkene carbon of the alkenyl substituent or R group. Further, where alkenyl is a substituent of another moiety or an R group of a moiety such as -OR, -NHR, -C(O)NHR, and the like, substitution of the alkenyl R group is such that substitution of the alkenyl carbon bound to any O, S, or N of the moiety (except where N is a heteroaryl ring atom) excludes substituents that would result in any O, S, or N of the substituent (except where N is a heteroaryl ring atom) being bound to the alkenyl carbon bound to any O, S, or N of the moiety. An "alkenyl carbon" refers to any carbon within an alkenyl group, whether saturated or part of the carbon to carbon double bond. An "alkene carbon" refers to a carbon within an alkenyl group that is part of a carbon to carbon double bond.

[0050] "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. Examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, and the like. A "substituted lower alkynyl" denotes lower alkynyl that is independently substituted, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound. 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. While it is understood that substitutions are attached at any available atom to produce a stable compound, substitution of alkynyl groups are such that -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, or N (except where N is a heteroaryl ring atom) are not bound to an alkyne carbon thereof. Further, where alkynyl is a substituent of another moiety or an R group of a moiety such as -OR, -NHR, -C(O)R, and the like, substitution of the moiety is such that any -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, or N thereof (except where N is a heteroaryl ring atom) are not bound to an alkyne carbon of the alkynyl substituent or R group. Further, where alkynyl is a substituent of another moiety or an R group of a moiety such as -OR, -NHR, -C(O)NHR, and the like, substitution of the alkynyl R group is such that substitution of the alkynyl carbon bound to any O, S, or N of the moiety (except where N is a heteroaryl ring atom) excludes substituents that would result in any O, S, or N of the substituent (except where N is a heteroaryl ring atom) being bound to the alkynyl carbon bound to any O, S, or N of the moiety. An

"alkynyl carbon" refers to any carbon within an alkynyl group, whether saturated or part of the carbon to carbon triple bond. An "alkyne carbon" refers to a carbon within an alkynyl group that is part of a carbon to carbon triple bond.

[0051] "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, adamantyl, and the like. A "substituted cycloalkyl" is a cycloalkyl that is independently substituted, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound.

[0052] "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 "substituted heterocycloalkyl" is a heterocycloalkyl that is independently substituted, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound.

[0053] "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. A "substituted aryl" is an aryl that is independently substituted, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound.

[0054] "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 produced. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinoxalyl, indolizinyl, benzo[b]thienyl, quinazolinyl, purinyl, indolyl, quinolinyl, pyrimidinyl,

pyrrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, isoxazolyl, oxathiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl, benzofuryl, and indolyl. "Nitrogen containing heteroaryl" refers to heteroaryl wherein any heteroatoms are N. A "substituted heteroaryl" is a heteroaryl that is independently substituted, unless indicated otherwise, with one or more, preferably 1, 2, 3, 4 or 5, also 1, 2, or 3 substituents, attached at any available atom to produce a stable compound.

[0055] "Lower alkoxy" denotes the group $-OR^z$, where R^z is lower alkyl. A "substituted lower alkoxy" denotes lower alkoxy in which R^z is lower alkyl substituted with one or more substituents as indicated herein, for example, in the description of compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, including descriptions of substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, attached at any available atom to produce a stable compound. 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. While it is understood that substitutions on alkoxy are attached at any available atom to produce a stable compound, substitution of alkoxy is such that O, S, or N (except where N is a heteroaryl ring atom), are not bound to the alkyl carbon bound to the alkoxy O. Further, where alkoxy is described as a substituent of another moiety, the alkoxy oxygen is not bound to a carbon atom that is bound to an O, S, or N of the other moiety (except where N is a heteroaryl ring atom), or to an alkene or alkyne carbon of the other moiety.

[0056] "Lower alkylthio" denotes the group $-SR^{aa}$, where R^{aa} is lower alkyl. A "substituted lower alkylthio" denotes lower alkylthio in which R^{aa} is lower alkyl substituted with one or more substituents as indicated herein, for example, in the description of compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, including descriptions of substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, attached at any available atom to produce a stable compound. 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. While it is understood that substitutions on alkylthio are attached at any available atom to produce a stable compound, substitution of alkylthio is such that O, S, or N (except where N is a heteroaryl ring atom), are not bound to the alkyl carbon bound to the alkylthio S. Further, where alkylthio is described as a substituent of another moiety, the alkylthio sulfur is not bound to a carbon atom that is bound to an O, S, or N of the other moiety (except where N is a heteroaryl ring atom), or to an alkene or alkyne carbon of the other moiety.

[0057] "Amino" or "amine" denotes the group $-NH_2$. "Mono-alkylamino" denotes the group $-NHR^{bb}$ where R^{bb} is lower alkyl. "Di-alkylamino" denotes the group $-NR^{bb}R^{cc}$, where R^{bb} and R^{cc} are

independently lower alkyl. "Cycloalkylamino" denotes the group $-NR^{dd}R^{ee}$, where R^{dd} and R^{ee} 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 lower alkyl. Examples of 5-7 membered heterocycloalkyl include, but are not limited to, piperidine, piperazine, 4-methylpiperazine, morpholine, and thiomorpholine. While it is understood that when mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino are substituents on other moieties that are attached at any available atom to produce a stable compound, the nitrogen of mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino as substituents is not bound to a carbon atom that is bound to an O, S, or N of the other moiety.

[0058] As used herein, the term "composition" refers to a formulation suitable for administration to an intended animal subject for therapeutic purposes that contains at least one pharmaceutically active compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

[0059] 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.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] As used herein, the terms "ligand" and "modulator" are used equivalently to refer to a compound that changes (i.e., increases or decreases) the activity of a target biomolecule, e.g., an enzyme such as a kinase. Generally a ligand or modulator will be a small molecule, where "small molecule" refers to a compound with a molecular weight of 1500 daltons or less, or preferably 1000 daltons or less, 800 daltons or less, or 600 daltons or less. Thus, an "improved ligand" is one that possesses better pharmacological and/or pharmacokinetic properties than a reference compound, where "better" can be defined by one skilled in the relevant art for a particular biological system or therapeutic use.

[0063] In the context of compounds binding to a target, the terms "greater affinity" and "selective" indicates that the compound binds more tightly than a reference compound, or than the same compound in a reference condition, i.e., with a lower dissociation constant. In some embodiments, the greater affinity is at least 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, or 10,000-fold greater affinity.

[0064] As used herein in connection with compounds of the invention, the term "synthesizing" and like terms means chemical synthesis from one or more precursor materials.

[0065] By "assaying" is meant the creation of experimental conditions and the gathering of data regarding a particular result of the experimental conditions. For example, enzymes can be assayed based on their ability to act upon a detectable substrate. A compound or ligand can be assayed based on its ability to bind to a particular target molecule or molecules.

[0066] As used herein, the term "modulating" or "modulate" refers to an effect of altering a biological activity, especially a biological activity associated with a particular biomolecule such as a protein kinase. For example, an agonist or antagonist of a particular biomolecule modulates the activity of that biomolecule, e.g., an enzyme, by either increasing (e.g. agonist, activator), or decreasing (e.g. antagonist, inhibitor) the activity of the biomolecule, such as an enzyme. Such activity is typically indicated in terms of an inhibitory concentration (IC_{50}) or excitation concentration (EC_{50}) of the compound for an inhibitor or activator, respectively, with respect to, for example, an enzyme.

[0067] The present invention concerns compounds of Formula I, and all sub-generic formulae, compounds of Formula II and all sub-generic formulae, and compounds of Formula III and all sub-generic formulae that are modulators of protein kinases, for example without limitation, the compounds are modulators of at least one of the kinases selected from the group consisting of A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, and any mutants thereof, and the use of such compounds in the treatment of diseases or conditions.

Kinase targets and indications of the invention

[0068] 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 specific target protein kinases contemplated by the present invention follow:

[0069] **A-Raf:** Target kinase B-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 palmitoyl transferase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, and myoadenylate deaminase deficiency).

[0070] **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.

[0071] 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.

[0072] 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.

[0073] 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).

[0074] 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 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).

[0075] B-Raf and/or C-Raf-1 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, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuroendocrine tumors such as medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer and pheochromocytoma; pain of neuropathic or inflammatory origin, including acute pain, chronic pain, cancer-related pain, and migraine; cardiovascular diseases including heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis (e.g. thrombotic microangiopathy syndromes), atherosclerosis, reperfusion injury; inflammation including, but not limited to, psoriasis, arthritis and autoimmune diseases and conditions, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease (IBD); immunodeficiency diseases, organ transplant rejection, graft versus host disease; renal or prostatic diseases including diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, metabolic disorders, obesity; infection, including, but not limited to *Helicobacter pylori*, *Hepatitis* and *Influenza* viruses, fever, sepsis; pulmonary diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute respiratory distress syndrome (ARDS); genetic developmental diseases such as Noonan's syndrome, Costello syndrome, (faciocutaneouskeletal syndrome), LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome (CFC), and neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases.

Kinase Activity Assays

[0076] 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 of 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.

[0077] 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 (amplified luminescent proximity homogeneous assay) format by varying the donor and acceptor reagents that are attached to streptavidin or the phosphor-specific antibody.

Organic Synthetic Techniques

[0078] A wide array of organic synthetic techniques exist in the art to facilitate constructing 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

[0079] Compounds contemplated herein are described with reference to both generic formulae and specific compounds. In addition, invention compounds may exist in a number of different forms or derivatives, all within the scope of the present invention. Alternative forms or derivatives, such as (a) Isomers, Prodrugs, and Active Metabolites (b) Tautomers, Stereoisomers, Regioisomers, and Solvated Forms (c) Prodrugs and Metabolites (d) Pharmaceutically acceptable salts and (e) Polymorphic forms, are described, for example, in US Patent Application Serial number 11/473,347 (see also, PCT publication WO2007002433), the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

Administration

[0080] The methods and compounds will typically be used in therapy for human subjects. However, they may also be used to treat similar or identical indications in other animal subjects. In this context, the terms "subject," "animal subject," and the like refer to human and non-human vertebrates, e.g. mammals, such as non-human primates, sports and commercial animals, e.g., equines, bovines, porcines, ovines, rodents, and pets, e.g., canines and felines. A description of possible methods and routes of administration may be found, for example, in US Patent Application Serial number 11/473,347 (see also, PCT publication WO2007002433), the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

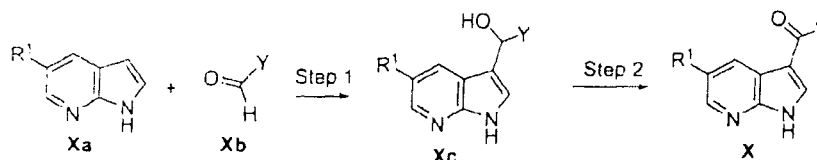
EXAMPLES

[0081] A number of examples illustrative of the present invention are described below. In most cases, alternative techniques could also be used. The examples are intended to be illustrative and are not limiting or restrictive to the scope of the invention. Unless specifically noted to the contrary, in cases where a compound number is not preceded by a "P-" (e.g., "P-0001") in the Examples section, compound naming and/or enumeration is not related to naming and/or enumeration employed in other sections of this application. Similarly, structure and substituent naming and enumeration within the Examples are independent of structure and substituent naming and enumeration in above sections of this application unless clearly indicated otherwise.

[0082] In the following Examples, it is understood that the solvents and reagents used or suggested are not limiting, and can be substituted appropriately with solvents and reagents known to those of skill in the art. Reaction products may be isolated by means known in the art, such as extraction with a suitable solvent, precipitation from a suitable solvent, chromatography using a suitable solvent system, including silica gel column chromatography, HPLC, preparative TLC, and the like. Exemplary methods for synthesis of compounds of the present invention may be found in US Patent

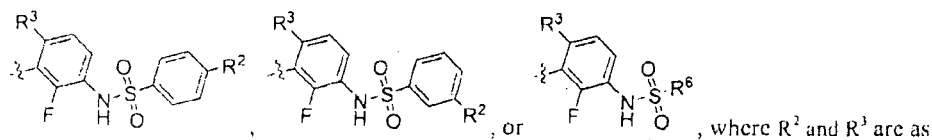
Application Serial number 11/473,347 (see also, PCT publication WO2007002433), the disclosure of which is hereby incorporated by reference. The 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine core of compounds described in the examples may also be referred to as 7-azaindole in the examples.

Example 1. Synthesis of compounds of Formula X



Step 1 - Preparation of compounds of Formula Xc and Xd

[0083] To a compound of Formula Xa (R^1 is as defined in paragraph [0009]) and a compound of Formula Xb (Y is consistent with compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, e.g. Y is:

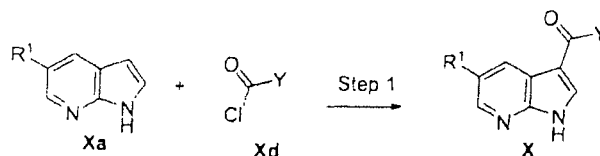


, where R^2 and R^3 are as defined in paragraph [0009], and R^6 is as defined in paragraph [0017], where --- indicates the attachment point to the carbonyl carbon) is added an appropriate solvent (e.g. methanol) followed by an appropriate base (e.g. potassium hydroxide, sodium methoxide). The reaction is typically allowed to stir at room temperature overnight. Isolation by conventional means (e.g. extraction, washing and filtering) affords a mixture containing compound of Formula Xc, which may be isolated by silica gel chromatography if desired.

Step 2 - Preparation of compounds of Formula X

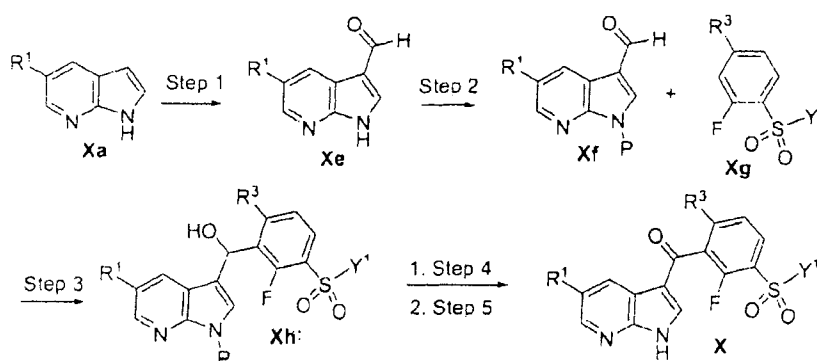
[0084] To a compound of Formula Xc in an appropriate solvent (e.g. tetrahydrofuran) is added an oxidizing agent (e.g. Dess-Martin periodane, TEMPO, DDQ). Typically, the reaction is allowed to stir at room temperature for 20 minutes. Isolation by conventional means (e.g. extraction and silica gel column chromatography) affords compounds of Formula X.

Example 2. Synthesis of Compounds of Formula X



Step - 1 - Synthesis of compound of Formula X

[0085] Compound of Formula X is synthesized by reacting a compound of Formula Xa (see Example 1) with a compound of Formula Xd (Y is as defined in Example 1), e.g. benzoyl chloride, in the presence of a Lewis acid (e.g. aluminum trichloride) in an inert solvent (e.g. dichloromethane) under an inert atmosphere (e.g. argon) at room temperature or with heating up to reflux for 1-18 hours. The desired compound X is isolated by extraction and silica gel column chromatography.

Example 3. Synthesis of Compounds of Formula X*Step - 1 - Synthesis of compound Xe*

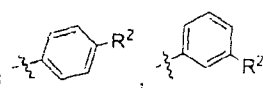
[0086] Compound of Formula Xe can be synthesized by reacting a compound of Formula Xa (see Example 1) with hexamethyltetramine and acetic acid in water with heating to reflux for two hours. After cooling, the desired compound precipitates and may be collected by filtration.

Step - 2 - Synthesis of compound of Formula Xf

[0087] Compound of Formula Xf, where P is a nitrogen protecting group, is synthesized by reacting a compound Xe with an appropriate reagent to introduce a protecting group (e.g. triisopropylsilylchloride) and a base (e.g. sodium hydride) in a solvent (e.g. tetrahydrofuran) typically at room temperature for 8-12 hours. The desired compound is isolated by conventional means (e.g. extraction).

Step - 3 - Synthesis of compound of Formula Xh

[0088] Compound of Formula Xh is synthesized by reacting a compound of Formula Xf in a solvent (e.g. tetrahydrofuran) with an organolithium reagent (e.g. phenyl lithium) in a solvent (e.g. tetrahydrofuran) under an inert atmosphere, cooled to -78 °C. An appropriate organolithium reagent

can also be prepared by reacting compounds of Formula Xg, where Y¹ is 

or -R⁶ ($\frac{1}{2}$ indicates attachment point to the sulfone), where R², R³ and R⁶ are as defined in Example 1, with an organolithium reagent (e.g. butyllithium) in a solvent (e.g. tetrahydrofuran) under an inert atmosphere, cooled to -78 °C. The reaction is typically allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minutes. The desired compound is isolated by conventional means (e.g. extraction).

Step - 4 – Synthesis of an intermediate of compound of Formula X

[0089] An intermediate of compound of Formula X is synthesized by reacting a compound of Formula Xh with an appropriate reagent to remove the protecting group, P, (e.g. *tetra*-*n*-butyl ammonium fluoride) in an appropriate solvent (e.g. tetrahydrofuran). The final product is isolated by standard procedures (e.g. extraction).

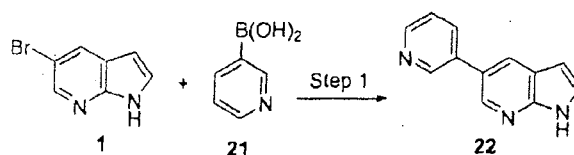
Step - 5 – Synthesis of compound of Formula X

[0090] Compound of Formula X is synthesized by reacting the intermediate from Step 4 with an oxidizing agent (e.g. Dess-Martin periodane, TEMPO) in an aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran) typically at room temperature for 20 minutes. The desired compound is isolated by conventional means (e.g. extraction and silica gel chromatography).

Example 4: Synthesis of 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 22.

[0091] 5-Pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 22 was synthesized in one step from 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 1 as described in Scheme 7.

Scheme 7



*Step 1 – Preparation of 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (22):*

[0092] To 5-bromo-7-azaindole (1, 1.00 g, 5.08 mmol) in water (13.0 mL) and acetonitrile (36 mL) were added pyridine-3-boronic acid (21, 1.0 g, 8.1 mmol), potassium carbonate (1.79 g, 0.0130 mol) and Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (50.0 mg, 0.043 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was heated to 170 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography eluting with 25% ethyl acetate in hexane to provide a light yellow solid (22, 820 mg, 82%).
MS(ESI)[M+H]⁺ = 196.1.

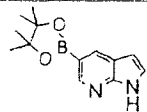
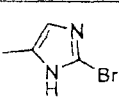
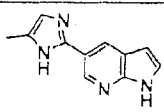
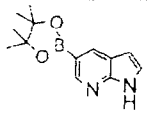
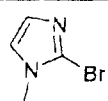
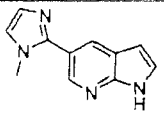
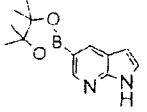
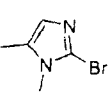
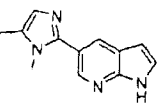
[0093] Additional compounds were prepared following the protocol of Scheme 7, either by substituting pyridine-3-boronic acid with an appropriate boronic acid or by substituting the 5-bromo-7-azaindole with 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine and reacting with a suitable aryl or heteroaryl halide (i.e. coupling with the boronic acid ester on the azaindole, and the halide on the group to be coupled to the 5-position of the azaindole). The following compounds were prepared by this procedure:

5-(5-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**34**),

5-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**35**), and

5-(1,5-Dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**59**).

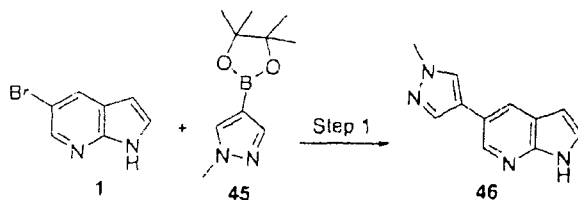
The following table indicates either 5-bromo-7-azaindole or 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine starting material (column 1) and the appropriate reagent to be coupled to the 5 position of the azaindole (column 2) to afford the resulting compound (column 3), with the observed mass given in column 4.

Starting azaindole	Reagent coupled to 5 position	Compound	MS(ESI) [M+H] ⁺ observed
			199.2
			199.2
			213.2

Example 5: Synthesis of 5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 46.

[0094] 5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **46** was synthesized in one step from 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **1** as shown in Scheme 12.

Scheme 12



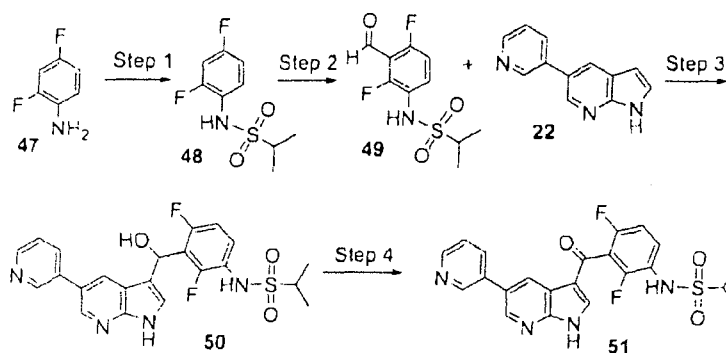
Step 1 – Preparation of 5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (46):

[0095] To 5-bromo-7-azaindole (**1**, 1.04 g, 5.28 mmol) in 1.00 M potassium carbonate in water (15.8 mL) and tetrahydrofuran (50.0 mL) were added 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (**45**, 1.65 g, 7.92 mmol), Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.305 mg, 0.26 mmol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (0.20 g, 0.53 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography eluting with 25% ethyl acetate in hexane to provide a light yellow solid (**46**, 670 mg, 64.0%). MS(ESI)[M+H]⁺ = 199.4.

Example 6: Preparation of propane-2-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide **51.**

[0096] Propane-2-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide **51** was synthesized in four steps from 2,4-difluorophenylamine **47** as shown in Scheme 13.

Scheme 13



Step 1 – Preparation of propane-2-sulfonic acid (2,4-difluoro-phenyl)-amide (48):

[0097] To 2,4-difluoro-phenylamine (**47**, 4.0 mL, 40.0 mmol) in dichloromethane (50 mL) were added pyridine (3.37 mL, 42.3 mmol), propane-2-sulfonyl chloride (6.00 g, 42.3 mmol) and

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

dimethylaminopyridine (0.20 g, 1.64 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was stirred at 45 °C overnight. 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 3% methanol in methylene chloride to give a white solid (**48**, 8.0 g, 85%). MS(ESI) [M-H]⁺ = 234.0.

Step 2 – Preparation of propane-2-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide (49):

[0098] To propane-2-sulfonic acid (2,4-difluoro-phenyl)-amide (**48**, 2.35 g, 9.95 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) under an atmosphere of nitrogen cooled with a dry ice/acetone bath was added 1.60 M of n-butyllithium (1.60 M in hexane, 6.53 mL, 10.45 mmol). The reaction was stirred for 40 minutes, and then another portion of n-butyllithium (1.60 M in hexane, 6.84 mL, 10.94 mmol). The reaction was stirred for 1 hour and N,N-dimethylformamide (0.92 mL, 11.9 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was poured into water extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/methanol 5%) to give the compound (**49**, 1.4 g, 53.4%). MS(ESI) [M - H]⁺ = 263.4.

Step 3 – Preparation of propane-2-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-[hydroxy-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl]-phenyl)-amide (50):

[0099] To propane-2-sulfonic acid (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-amide (**49**, 220.0 mg, 0.83 mmol) in methanol (15 mL) was added 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**22**, 150.0 mg, 0.77 mmol, prepared as described in Example 4) and potassium hydroxide (537.0 mg, 9.6 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography eluting with 5% methanol in dichloromethane to give the compound (**50**, 160 mg, 45.3%). In this step, minor compound propane-2-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[methoxy-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl]-phenyl}-amide was also formed and isolated. MS(ESI) [M + H]⁺ = 460.1.

Step 4 – Preparation of propane-2-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (51):

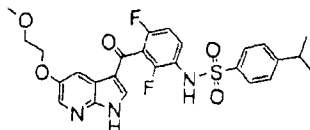
[0100] To propane-2-sulfonic acid {2,4-difluoro-3-[hydroxy-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl]-phenyl}-amide (**50**, 40.0 mg, 0.087 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added Dess-Martin periodane (48.0 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The reaction was poured into sodium thiosulfate and potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography eluting with 5% methanol in methylene chloride to give the compound (**51**, 13.4 mg, 33.5%).

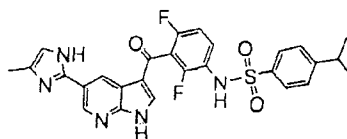
MS(ESI) $[M + H]^+ = 458.1$.

[0101] N-(2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl)-4-isopropyl-benzenesulfonamide **P-0018**



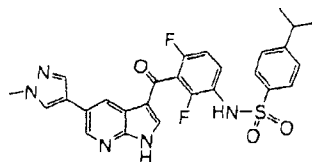
was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with 4-isopropyl-phenyl sulfonyl chloride in step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **19** in step 3. MS(ESI) $[M - H]^+ = 530$.

[0102] N-(2,4-Difluoro-3-[5-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl)-4-isopropyl-benzenesulfonamide **P-0019**



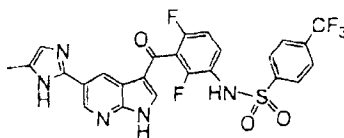
was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with 4-isopropyl-phenyl sulfonyl chloride in Step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **34** (see Example 4) in step 3. MS(ESI) $[M - H]^+ = 536$.

[0103] N-(2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl)-4-isopropyl-benzenesulfonamide **P-0022**



was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with 4-isopropyl-phenyl sulfonyl chloride in Step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **46** (see Example 5) in step 3. MS(ESI) $[M - H]^+ = 536$.

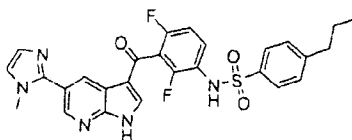
[0104] N-(2,4-Difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl)-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide **P-0025**



was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with 4-trifluoromethyl-phenyl sulfonyl chloride in Step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **34** (see Example 4).

MS(ESI) $[M - H]^+$ = 562.

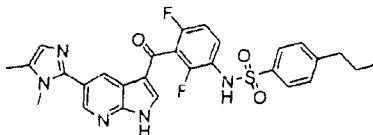
[0105] N-[2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl]-4-propyl-benzenesulfonamide **P-0026**



was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with propane sulfonyl chloride in Step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **35** (see Example 4).

MS(ESI) $[M - H]^+$ = 536.2.

[0106] N-[3-[5-(1,5-Dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl]-4-propyl-benzenesulfonamide **P-0027**

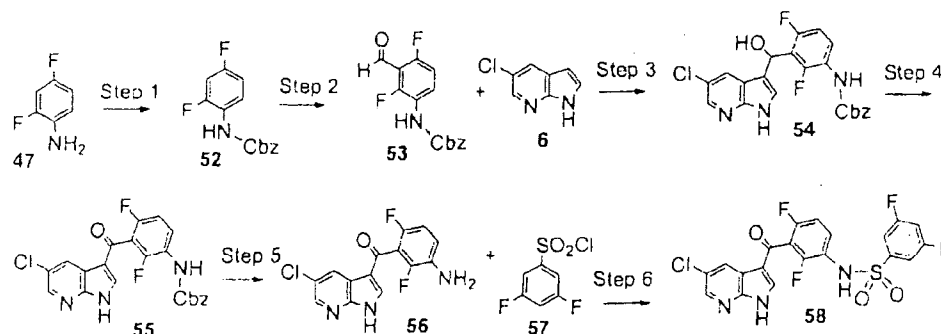


was prepared following the protocol of Scheme 13, substituting propane-2-sulfonyl chloride with propane sulfonyl chloride in Step 1 and 5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **22** with 5-(1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**59**) (see Example 4). MS(ESI) $[M - H]^+$ = 550.1.

Example 7: Synthesis of N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3,5-difluorobenzenesulfonamide **58**

[0107] Compound **P-1841** was synthesized in six steps from 2,4-difluoroaniline **47** as shown in Scheme 14.

Scheme 14



Step 1 - Preparation of (2,4-difluoro-phenyl)-carbamate acid benzyl ester (52):

[0108] To 2,4-difluoroaniline (**47**, 7.0 mL, 0.070 mol) in 100 mL of dichloromethane was added pyridine (11 mL, 0.14 mol) and benzyl chloroformate (11.9 mL, 0.0834 mol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and KHSO_4 solution. The organic layer was dried (MgSO_4), concentrated and crystallized from hexanes to give compound **52** (15.6 g, 85%).

Step 2 - Preparation of (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-carbamate acid benzyl ester (53):

[0109] Into a round bottom flask was added (2,4-difluoro-phenyl)-carbamate acid benzyl ester (**52**, 3.83 g, 14.5 mmol) in tetrahydrofuran (148 mL, 1.82 mol). 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 *N,N*-dimethylformamide (1.12 mL, 14.5 mol). The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrated and crystallized from ether to give compound **53** (3.0 g, 71%).

Step 3 - Preparation of (2,4-difluoro-3-((5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl)-phenyl)-carbamate acid benzyl ester (54):

[0110] Into a round bottom flask was added 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**6**, 0.524 g, 3.43 mmol) in methanol (5.00 mL, 0.123 mol). Potassium hydroxide (0.800 g, 14.2 mmol) and (2,4-difluoro-3-formyl-phenyl)-carbamate acid benzyl ester (**53**, 1.02 g, 3.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was poured into 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrated and crystallized from ethyl acetate to give compound **54** (710 mg, 46%). MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ = 444.

Step 4 - Preparation of [2,4-difluoro-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-carbamic acid benzyl ester (55):

[0111] Into a round bottom flask was added {2,4-difluoro-3-[hydroxy-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl]-phenyl}-carbamic acid benzyl ester (54, 1.01 g, 2.28 mmol) in tetrahydrofuran (5.00 mL, 0.0616 mol). Dess-Martin periodinane (1.20 g, 2.89 mmol) was added in portions. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, then poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica gel chromatography to give compound 55 (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 (56):

[0112] [2,4-difluoro-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-carbamic acid benzyl ester (55, 800 mg, 1.81 mmol) was added to 10 M NaOH (15.00 mL) and warmed to reflux overnight. The reaction mixture was diluted with 30 mL of water and was extracted with ethyl acetate to give compound 56 (450 mg, 81%).

Step 6 - Preparation of N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3,5-difluorobenzenesulfonamide (58):

[0113] Into a microwave reaction vessel were combined (3-amino-2,6-difluoro-phenyl)-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methanone (56, 50 mg, 0.16 mmol), 3,5-difluorobenzenesulfonyl chloride (57, 103 mg, 0.49 mmol), pyridine (0.5 mL, 6.1820 mol) and tetrahydrofuran (3.0 mL). The reaction was warmed in the CEM microwave at 300 watts, 130 °C for 10 minutes. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was collected, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The compound (58) was isolated using column chromatography (silica, hexane:ethyl acetate 70:30) to obtain 36 mg (46%) compound. MS = 482.0.

[0114] Additional compounds were prepared following the protocol of Scheme 14, optionally substituting 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 6 with an appropriate azaindole in Step 3 and/or 3,5-difluorobenzenesulfonyl chloride 57 with an appropriate sulfonyl chloride in Step 6. The following compounds were prepared by this procedure:

Benzo[h]thiophene-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0001),

5-Methyl-2-trifluoromethyl-furan-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0002),

5-Oxazol-5-yl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0003),

3-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenylsulfamoyl]-benzoic acid (P-0004),

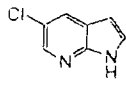
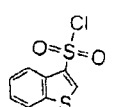
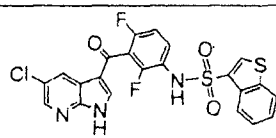
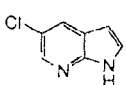
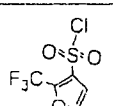
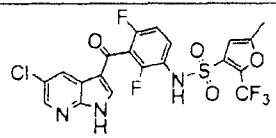
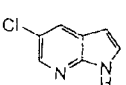
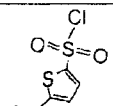
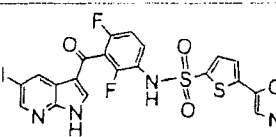
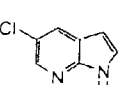
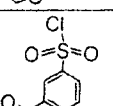
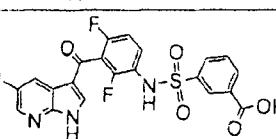
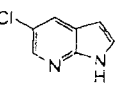
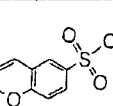
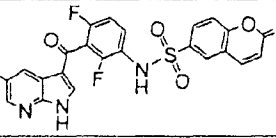
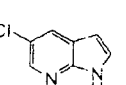
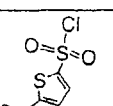
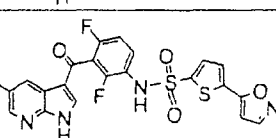
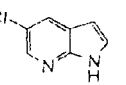
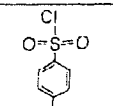
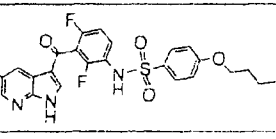
2-Oxo-2H-chromene-6-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0005),
 5-Isloxazol-5-yl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0006),
 4-Butoxy-N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (P-0007),
 N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-pyrazol-1-yl-benzenesulfonamide (P-0008),
 Benzothiazole-6-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0009),
 1-Methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0010),
 N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-isopropoxy-benzenesulfonamide (P-0011),
 Benzo[1,2,5]thiadiazole-5-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0013),
 4-tert-Butyl-N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide (P-0014),
 N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-propyl-benzenesulfonamide (P-0015), N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-difluoromethoxy-benzenesulfonamide (P-0016),
 5-Methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0017),
 3-Difluoromethoxy-N-{2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-benzenesulfonamide (P-0020),
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide (P-0021),
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide (P-0023),
 3-Difluoromethoxy-N-{2,4-difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-benzenesulfonamide (P-0024),
 5-Methyl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0028), 1-Methyl-1H-pyrazole-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide (P-0029), N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide (P-0030), N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-

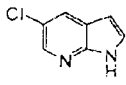
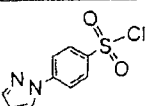
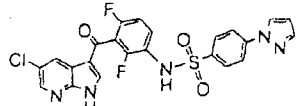
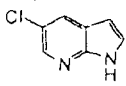
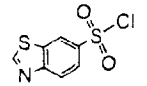
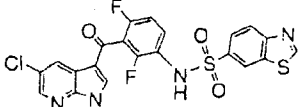
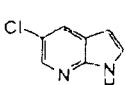
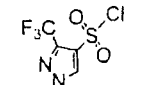
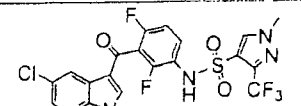
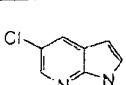
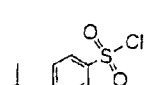
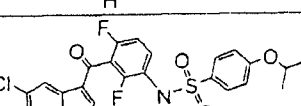
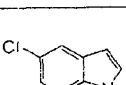
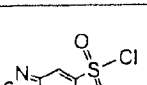
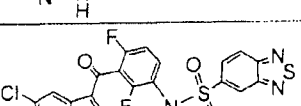
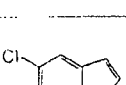
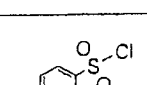
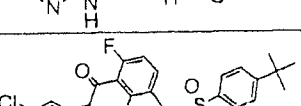
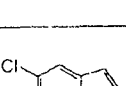
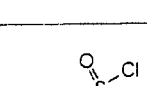
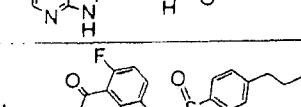
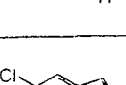
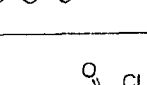
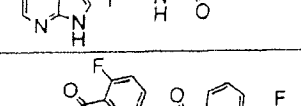
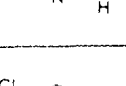
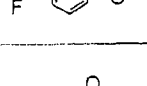
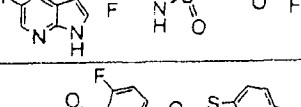
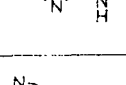
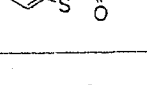
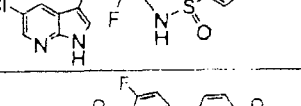
trifluoromethyl-benzenesulfonamide (**P-0031**),

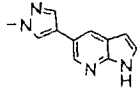
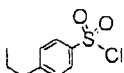
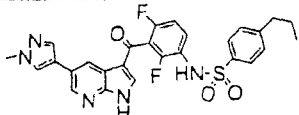
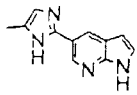
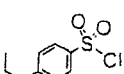
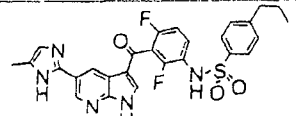
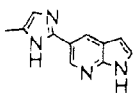
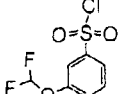
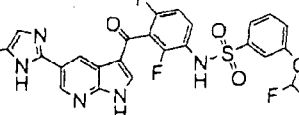
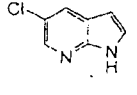
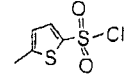
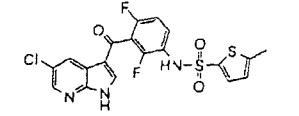
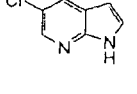
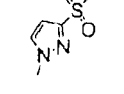
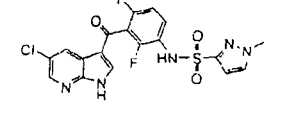
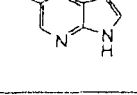
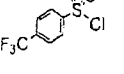
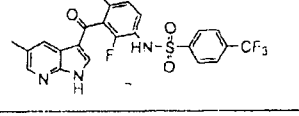
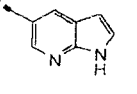
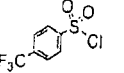
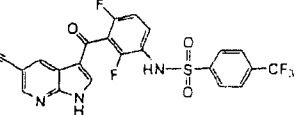
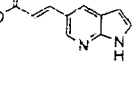
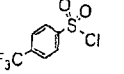
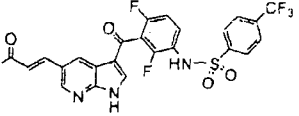
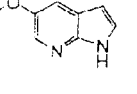
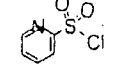
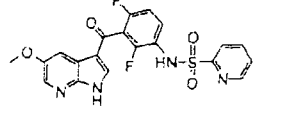
(E)-3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-(trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-acrylic acid methyl ester (**P-0032**), and

Pyridine-2-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-amide (**P-0036**).

The following table indicates the azaindole used in step 3 (column 2) and the sulfonyl chloride used in step 6 (column 3) to afford the target compound (column 4). The compound number is provided in column 1, with the observed mass given in column 5.

	Azaindole	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) [M+H] ⁺ observed
P-0001				503.96
P-0002				
P-0003				520.3
P-0004				491.9
P-0005				515.9
P-0006				521.1
P-0007				519.9

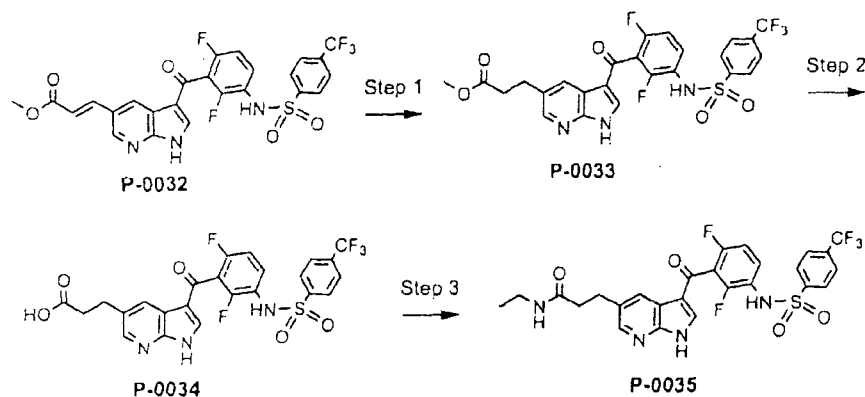
	Azaindole	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) [M+H] ⁺ observed
P-0008				514.3
P-0009				505.1
P-0010				520.3
P-0011				505.9
P-0013				505.9
P-0014				503.9
P-0015				490.3
P-0016				514.3
P-0017				517.9
P-0020				560

	Azaindole	Sulfonyl chloride	Compound	MS(ESI) [M+H] ⁺ observed
P-0021				536
P-0023				536
P-0024				560
P-0028				469
P-0029				453
P-0030				496
P-0031				507
P-0032				566
P-0036				445

Example 8: Synthesis of 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-ethyl-propionamide P-0035.

[0115] 3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-ethyl-propionamide **P-0035** was synthesized in three steps from (E)-3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-acrylic acid methyl ester **P-0032** as shown in Scheme 15.

Scheme 15



*Step 1 Preparation of 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid methyl ester (**P-0033**):*

[0116] To (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-acrylic acid methyl ester (**P-0032**, 229 mg, 0.41 mmol, prepared as described in Example 7) was added methanol (15 mL) and tetrahydrofuran (5 mL). The solution was degassed with nitrogen for 5 minutes, followed by the addition of Pd/C (10% weight, 30 mg). The reaction mixture was allowed to stir under an atmosphere of hydrogen at room temperature for 18 hrs. After removing Pd/C and volatiles, the residue was purified through a quick silica plug eluted with ethyl acetate. Solvent was removed to provide an off-white solid (**P-0033**, 222 mg, 96%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 568.3$.

*Step 2 – Preparation of 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid (**P-0034**):*

[0117] To 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid methyl ester (**P-0033**, 215 mg, 0.38 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) was added 1 N lithium hydroxide solution (15 mL). The mixture was heated at 50 °C for 2 hrs, then acidified to pH~1-2 with 6 N HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and

concentrated to provide an off-white solid (P-0034, 202 mg, 96%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 554.0$.

Step 3 – Preparation of 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-ethyl-propionamide (P-0035):

[0118] To 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid (P-0034, 42 mg, 0.076 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (3 mL) was added a 2.0 M solution of ethylamine in tetrahydrofuran (110 μ L, 0.23 mmol) and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (29 mg, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hrs, then extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The desired compound was isolated by silica gel column chromatography (methanol/dichloromethane), with the eluting solvents removed via lyophilizing to provide a white fluffy solid (P-0035, 13 mg, 30%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 581.0$.

Example 9: Kinase Activity Assays

[0119] Assays for the activity of B-Raf, B-Raf V600E, B-Raf V600E/T529I or c-Raf-1 are known in the art, for example as described in US Patent Application Serial number 11/473,347 (see also, PCT publication WO2007002433), the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

[0120] Representative compounds screened by at least one of the methods described in US Patent Application Serial number 11/473,347, or by similar methods, having IC_{50} of less than 10 μ M under the test conditions employed are shown in tables 1a (B-Raf), 1b (B-Raf V600E), 1c (B-Raf V600E/T529I), and 1d (c-Raf-1).

Table 1a. Representative compounds with activity toward kinase B-Raf with $IC_{50} \leq 10 \mu$ M under the test conditions employed.

B-Raf	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0011, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036
-------	--

Table 1b. Representative compounds with activity toward kinase B-Raf V600E with $IC_{50} \leq 10 \mu$ M under the test conditions employed.

B-Raf V600E	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035
-------------	--

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

Table 1c. Representative compounds with activity toward kinase B-Raf V600E/T529I with $IC_{50} \leq 10$ μ M under the test conditions employed.

B-Raf V600E T529I	P-0003, P-0005, P-0006
-------------------------	------------------------

Table 1d. Representative compounds with activity toward kinase c-Raf-1 with $IC_{50} \leq 10$ μ M under the test conditions employed.

c-Raf-1:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0011, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0025, P-0030, P-0031
----------	--

Example 10: Efficacy of Compounds in Combination with Standard-of-Care Chemotherapeutic agents in four human cancer cell lines.

[0121] Compounds of the invention, such as compounds of Formula I, Formula II, or Formula III, 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 a compound of Formula I, Formula II, or Formula III alone, or in combination with one of the above-mentioned chemotherapeutic agents.

[0122] Tumor cells are grown as a monolayer at 37 °C in a humidified atmosphere (5% CO₂, 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.

[0123] 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.

[0124] 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 IC₅₀ 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 a compound of Formula I, Formula II, or Formula III, 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 10⁻¹ M for a compound of Formula I, Formula II, or Formula III, 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 of Formula I, Formula II, or Formula III 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, Aguetant, 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% CO₂. At the end of treatments, the cytotoxic activity is evaluated by an MTT assay.

[0125] 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 VICTOR³™ 1420 multilabeled counter (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, France).

[0126] The IC₅₀ 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:

$$IC = (OD \text{ of drug exposed cells} / OD \text{ of drug free wells}) \times 100.$$

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 IC₅₀ (drug concentration to obtain 50% inhibition of cell proliferation) determination values are calculated using

the XI.Fit 3 from semi-log curves. The IC_{50} value determined for each compound in each cell line is used to determine the concentration of a compound of Formula I, Formula II, or Formula III, and of the standard chemotherapeutic to be used in combination.

[0127] The cells are treated with a combination of five concentrations of a compound of Formula I, Formula II, or Formula III 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 IC_{50} determination described above and assayed by the MTT assay.

[0128] 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).

[0129] 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:

$(D)_1$ and $(D)_2$ 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.

[0130] 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):

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

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 $D_m = 10^{-(\text{x-intercept})/m}$; 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.

[0131] Additional examples of certain methods contemplated by the present invention may be found in the following applications: U.S. Patent Publ. No. 2006/058339, App. Ser. No. 11/154,287; U.S. Patent Publ. No. 2006/058340, App. Ser. No. 11/154,988; U.S. Prov. App. No. 60/682,076, filed May 17, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/682,058, filed May 17, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/682,063, filed May 17, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/682,051, filed May 17, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/682,042, filed May 17, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/692,750, filed June 22, 2005; and U.S. Prov. App. No. 60/692,960, filed June 22, 2005; U.S. Prov. App. No. 60/731,528, filed October 28, 2005, U.S. Patent App. No. 11/435,381, filed May 16, 2006, and U.S. Patent App. No. 11/473,347, filed June 21, 2006, each of which are hereby incorporated by reference herein in their entireties including all specifications, figures, and tables, and for all purposes.

[0132] 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.

[0133] 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.

[0134] 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. For example, variations can be made to crystallization or co-crystallization conditions for Ret and Ret surrogate proteins and/or various kinase domain sequences can be used.

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

[0135] 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.

[0136] 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.

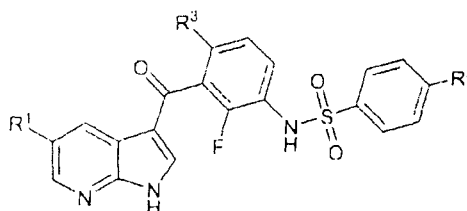
[0137] Also, unless indicated to the contrary, where various numerical values are provided for embodiments, additional embodiments are described by taking any 2 different values as the endpoints of a range. Such ranges are also within the scope of the described invention.

[0138] 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,



all salts, prodrugs, tautomers and isomers thereof,

wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^8R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-C(S)NR^8R^7$, $-S(O)_2NR^8R^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(S)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)NH_2$, $-NR^8C(O)NR^8R^7$, $-NR^8C(S)NH_2$, $-NR^8C(S)NR^8R^7$, $-NR^8S(O)_2NH_2$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^7$, $-S(O)R^7$, and $-S(O)_2R^7$, wherein lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-OR^7$, $-NR^8R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^7$, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^1 or as substituents of lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R^2 is selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^8R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-C(S)NR^8R^7$, $-S(O)_2NR^8R^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(S)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)NH_2$, $-NR^8C(O)NR^8R^7$, $-NR^8C(S)NH_2$, $-NR^8C(S)NR^8R^7$, $-NR^8S(O)_2NH_2$, $-NR^8S(O)_2NR^8R^7$, $-S(O)R^7$, and $-S(O)_2R^7$, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, $-OR^7$, $-NR^8R^7$, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^2 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$,

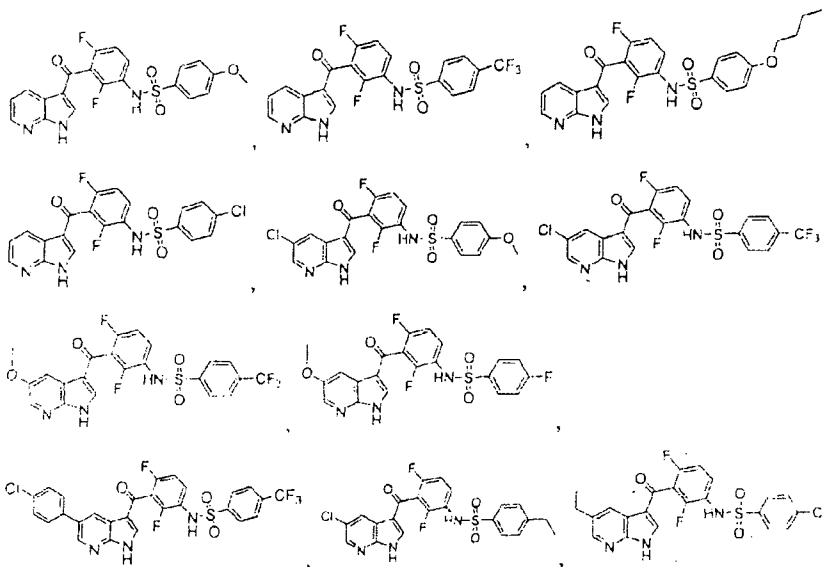
$-C(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

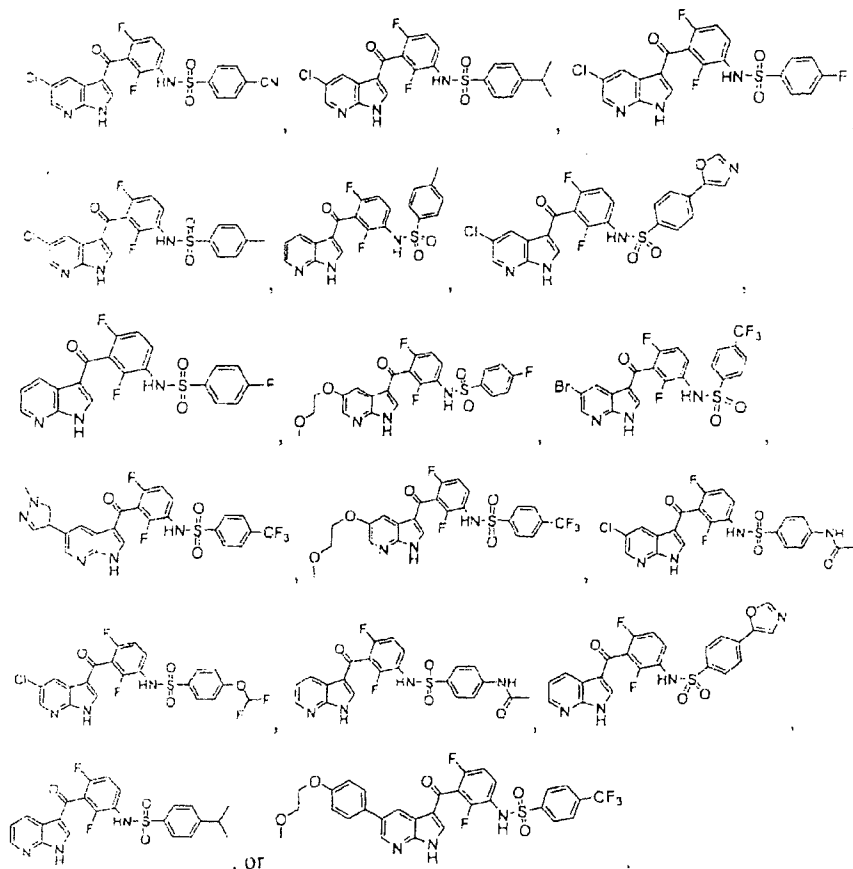
R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro and chloro;

R^7 is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^7 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R^8 at each occurrence is independently hydrogen or lower alkyl; and

R^9 at each occurrence is independently selected from the group consisting of lower alkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and wherein heterocycloalkyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $-CN$, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy and fluoro substituted lower alkoxy, provided, however, the compound is not





2. The compound of Claim 1, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷,

-NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halogen,

lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group

consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio,

fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl,

heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and

heteroaryl as R^1 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one

or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂,

-S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹,

-S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower

alkyl, and cycloalkylamino; and

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

R^2 is selected from the group consisting of $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, and wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^2 or as a substituent of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino.

3. The compound of Claim 2, wherein:

R^1 is hydrogen, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, and R^2 is $-\text{CN}$, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$ or $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$.

4. The compound of Claim 3, wherein:

R^1 is hydrogen, $-\text{CN}$, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkoxy substituted C_{2-6} alkoxy, aryl or heteroaryl, wherein aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and R^2 is $-\text{CN}$, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino.

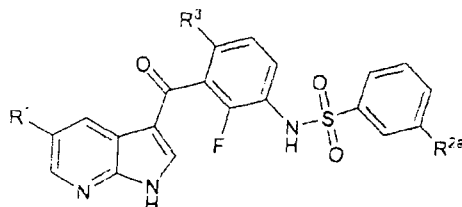
5. The compound of Claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

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

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

N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-isopropoxy-benzenesulfonamide,
4-tert-Butyl-N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-benzenesulfonamide,
N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-propyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-isopropyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-isopropyl-benzenesulfonamide,
4-Difluoromethoxy-N-{2,4-difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-isopropyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide,
N-{3-[5-(1,5-Dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-4-propyl-benzenesulfonamide,
N-[2,4-Difluoro-3-(5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-[3-(5-Cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
(E)-3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-acrylic acid methyl ester,
3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid methyl ester,
3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-propionic acid,
3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-N-ethyl-propionamide; and
all salts, prodrugs, tautomers, and isomers thereof.

6. A compound having the chemical structure of Formula II,



all salts, prodrugs, tautomers and isomers thereof,

wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, and -S(O)₂R⁷, wherein lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, -OH, -NH₂, C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R¹ or as substituents of lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

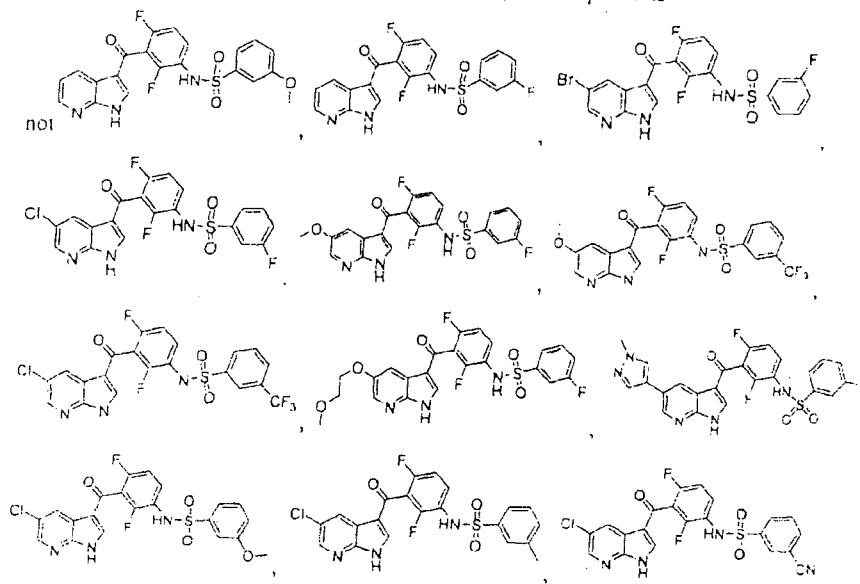
R²ᵃ is selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, and -S(O)₂R⁷, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, -OR⁷, -NR⁸R⁷, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R²ᵃ or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

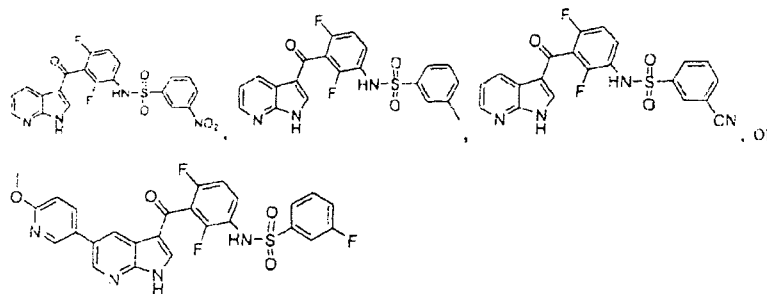
R² is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro and chloro;

R⁷ is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R⁷ or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁹R⁹, -NR⁹C(O)R⁹, -NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R⁸ at each occurrence is independently hydrogen or lower alkyl; and

R⁹ at each occurrence is independently selected from the group consisting of lower alkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and wherein heterocycloalkyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy and fluoro substituted lower alkoxy, provided, however, the compound is





7. The compound of Claim 6, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^1 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino; and

R^{2a} is selected from the group consisting of -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, and wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^{2a} or as a substituent of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino.

8. The compound of Claim 7, wherein:

R^1 is hydrogen, -CN, $-NR^3R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_2R^2$, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, $-NR^3R^2$, $-OR^2$ and $-S(O)_2R^2$, and R^{2a} is -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, $-NR^3R^2$, $-OR^2$ or $-S(O)_2R^2$.

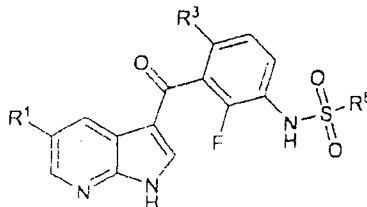
9. The compound of Claim 8, wherein:

R^1 is hydrogen, -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkoxy substituted C_{2-6} alkoxy, aryl or heteroaryl, wherein aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and R^{2a} is -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino.

10. The compound of Claim 6, wherein the compound is selected from the group consisting of:

3-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenylsulfamoyl]-benzoic acid, N-[3-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-difluoromethoxy-benzenesulfonamide, 3-Difluoromethoxy-N-[2,4-difluoro-3-[5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-phenyl]-benzenesulfonamide; and all salts, prodrugs, tautomers, and isomers thereof.

11. A compound having the chemical structure of Formula III,



all salts, prodrugs, tautomers and isomers thereof,

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH,

-S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHIS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, and -S(O)₂R⁷, wherein lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from fluoro, -OH, -NH₂, C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R¹ or as substituents of lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

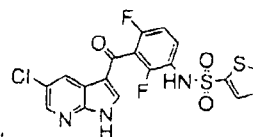
R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro and chloro;

R⁶ is heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHIS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, and -S(O)₂R⁷, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, -OR⁷, -NR⁸R⁷, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as a substituent of R⁶ or as a substituent of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

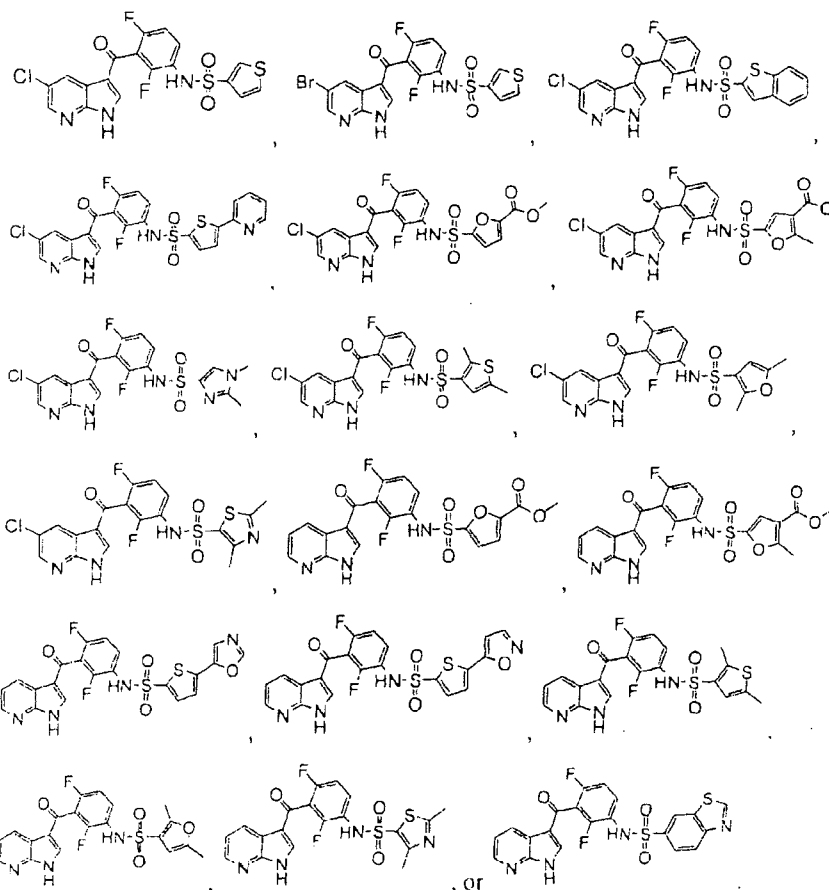
R⁷ is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R⁷ or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino;

R⁴ at each occurrence is independently hydrogen or lower alkyl; and

R⁹ at each occurrence is independently selected from the group consisting of lower alkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and heterocycloalkyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy and fluoro substituted



lower alkoxy, provided, however, the compound is not



12. The compound of Claim 11, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as R^1 or as substituents of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino; and

R^6 is heteroaryl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halogen, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, wherein lower alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkylthio, fluoro substituted lower alkylthio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, and wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl as a substituent of R^6 or as a substituent of lower alkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, and cycloalkylamino.

13. The compound of Claim 12, wherein:

R^1 is hydrogen, -CN, -NR⁸R⁷, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, -NR⁸R⁷, -OR⁷ and -S(O)₂R⁷, and

R^6 is heteroaryl optionally substituted with one or more of -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, -NR⁸R⁷, -OR⁷ or -S(O)₂R⁷.

14. The compound of Claim 13, wherein:

R¹ is hydrogen, -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, lower alkoxy substituted C₁₋₆alkoxy, aryl or heteroaryl, wherein aryl or heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, and cycloalkylamino, and

R² is heteroaryl optionally substituted with one or more of -CN, fluoro, chloro, lower alkyl, fluoro substituted lower alkyl, lower alkoxy, fluoro substituted lower alkoxy, mono-alkylamino, di-alkylamino, or cycloalkylamino.

15. The compound of Claim 11, wherein the compound is selected from the group consisting of:

Benzo[b]thiophene-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

5-Methyl-2-trifluoromethyl-furan-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

5-Oxazol-5-yl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

2-Oxo-2H-chromene-6-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

5-Isoxazol-5-yl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

Benzothiazole-6-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

1-Methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

Benzo[1,2,5]thiadiazole-5-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

5-Methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

5-Methyl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

1-Methyl-1H-pyrazole-3-sulfonic acid [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-amide,

Pyridine-2-sulfonic acid [2,4-difluoro-3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-

amide; and
all salts, prodrugs, tautomers, and isomers thereof.

16. A composition comprising: a pharmaceutically acceptable carrier; and
a compound according to any of Claims 1-15.

17. A method for treating a subject suffering from or at risk of an A-Raf-mediated, B-Raf-mediated and/or c-Raf-1-mediated disease or condition, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of any of Claims 1-15 or a composition of Claim 16.

18. The method of Claim 17, wherein the compound or composition is approved for administration to a human.

19. The method of Claim 18, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, melanoma, glioma, sarcoma, cancer of the colon, lung, breast, pancreas, thyroid, ovary, liver, or kidney, medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, pheochromocytoma, lymphoma, neurofibromatosis, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuropathic pain, inflammatory pain, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, migraine, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis, atherosclerosis, reperfusion injury, psoriasis, arthritis, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, immunodeficiency diseases, organ transplant rejection, graft versus host disease, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, obesity, *Helicobacter pylori* infection, *Hepatitis* infection, *Influenza virus* infection, fever, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, Noonan's syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome, neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases, sarcopenia, muscular dystrophy, motor neuron diseases, inflammatory myopathies, diseases of the neuromuscular junction, myopathies due to endocrine abnormalities, diseases of peripheral nerve, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, periodic paralysis and metabolic diseases of muscle.

20. A kit comprising a compound according to any of Claims 1-15 or a composition according to Claim 16.

21. The kit of Claim 20, wherein the compound or composition is approved for a medical indication selected from the group consisting of multi-infarct dementia, head injury, spinal cord injury, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, melanoma, glioma, sarcoma, cancer of the colon,

Atty. Dkt. No.: 039363-3550

lung, breast, pancreas, thyroid, ovary, liver, or kidney, medullary thyroid cancer, carcinoid, small cell lung cancer, pheochromocytoma, lymphoma, neurofibromatosis, myelodysplastic syndrome, leukemia, tumor angiogenesis, neuropathic pain, inflammatory pain, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, migraine, heart failure, ischemic stroke, cardiac hypertrophy, thrombosis, atherosclerosis, reperfusion injury, psoriasis, arthritis, osteoarthritis, endometriosis, scarring, vascular restenosis, fibrotic disorders, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, immunodeficiency diseases, organ transplant rejection, graft versus host disease, diabetic nephropathy, polycystic kidney disease, nephrosclerosis, glomerulonephritis, prostate hyperplasia, obesity, *Helicobacter pylori* infection, Hepatitis infection, Influenza virus infection, fever, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, Noonan's syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, cardio-faciocutaneous syndrome, neural crest syndrome abnormalities causing cardiovascular, skeletal, intestinal, skin, hair and endocrine diseases, sarcopenia, muscular dystrophy, motor neuron diseases, inflammatory myopathies, diseases of the neuromuscular junction, myopathies due to endocrine abnormalities, diseases of peripheral nerve, myotonia congenita, paramyotonia congenita, central core disease, nemaline myopathy, myotubular myopathy, periodic paralysis and metabolic diseases of muscle.

74

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULACIÓN DE CINASAS, E INDICACIONES PARA ELLO

SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional de E.U. No. 60/876,953, titulada "Compuestos y Métodos para Modulación de Cinastas, e Indicaciones Para Ello", presentada el 21 de diciembre de 2006, y se relaciona con la Solicitud de Patente de E.U. No. 11/473,347, titulada "Compuestos y Métodos para Modulación de Cinastas, e Indicaciones Para Ello", presentada el 21 de junio de 2006, que reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U. No. 60/731,528, titulada "Compuestos y Métodos para Modulación de Cinastas, e Indicaciones Para Ello", presentada el 28 de octubre de 2005, y Solicitud Provisional de E.U. No. 60/692,960, titulada "Compuestos y Métodos para Modulación de Cinastas, e Indicaciones Para Ello", presentada el 22 de junio de 2005, las cuales se incorporan en este documento para referencia en sus totalidades y para todo propósito.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con cinastas y compuestos que modulan cinastas, y usos para ello. Las modalidades particulares contemplan indicaciones de enfermedades que son sensibles al tratamiento por modulación de la actividad cinasa por los compuestos de la presente invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La información proporcionada en este documento pretende solamente ayudar a la comprensión del lector. Nada de la información proporcionada ni las referencias citadas se admite como técnica anterior a la presente invención. Cada una de las referencias citadas en este documento se incorpora en este documento para referencia en su totalidad.

[0004] Las proteína cinastas receptoras regulan cascadas clave de transducción de señales que controlan o se implican en el control de una gran cantidad de funciones fisiológicas incluyendo crecimiento y proliferación celular, diferenciación celular, desarrollo celular, división celular, adhesión celular, respuesta a estrés, dirección axonal mediada por contacto a corto plazo, regulación de la transcripción, mitogénesis aberrante, angiogénesis, interacciones endoteliales anormales célula-célula o célula-matriz durante el desarrollo vascular, inflamación, actividad de células madre linfohematopoyéticas, inmunidad protectora contra bacterias específicas, asma alérgica, respuestas específicas de tejidos aberrantes a la activación de la ruta de transducción de señales de JNK, transformación celular, memoria, apoptosis, modificación de sinapsis dependiente de la actividad competitiva en la sinapsis neuromuscular, mediación inmunológica de la enfermedad, y regulación de calcio.

[0005] Estados específicos de de enfermedad asociados con la regulación aberrante de proteína cinasas incluyen, por ejemplo, sin limitación, acrocéfalo-sindactilia tipo I, leucemia mieloide aguda, linfoma no de Hodgkin inducido por SIDA, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, infección bacteriana, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de oviducto, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer de ovario, insuficiencia cardíaca, leucemia mieloide crónica, carcinoma de colon, cáncer colorectal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), Síndrome de Crouzon, diabetes, nefropatía diabética, enfisema, endometriosis, cáncer epidermoide, trastornos fibróticos, tumor de estroma gastrointestinal (GIST), glomerulonefritis, enfermedad de Graves, lesión en cabeza, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hirschsprung, gliomas humanos, enfermedades por inmunodeficiencias, trastornos inflamatorios, apoplejía isquémica, síndrome de Jackson-Weiss, leiomiosarcoma, leucemias, nefritis por lupus, melanoma maligno, nefroesclerosis maligna, mastocitosis, tumores de mastocitos, melanoma de colon, síndromes MEN2, trastornos metabólicos, migraña, esclerosis múltiple, trastornos mieloproliferativos, nefritis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neurotraumáticas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, rechazo de trasplantes de órganos, osteoporosis, dolor, enfermedad de Parkinson, Síndrome de Pfeiffer, enfermedad renal poliquística, linfodema primario, cáncer de próstata, psoriasis, restenosis vascular, artritis reumatoide, cicatrización dérmica y tisular, defecto selectivo de células T (STD), inmunodeficiencia combinada severa (SCID), cáncer pulmonar de células pequeñas, lesión de médula espinal, carcinoma de células escamosas, lupus eritematoso sistémico, cáncer testicular, síndromes de microangiopatía trombótica, granulomatosis de Wegener, agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, infección viral, retinopatía diabética, alopecia, disfunción eréctil, degeneración macular, leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), neurofibromatosis, y esclerosis tuberosa.

[0006] Esta solicitud se relaciona con las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO 2004024895, US 20040142864, WO 2004078923, US 20050170431, WO 2005028624, US 20050164300, y WO 2005062795, cada una de las cuales se incorpora por esto para referencia en este documento en sus totalidades incluyendo todas las especificaciones, figuras, y tablas, y para todo propósito.

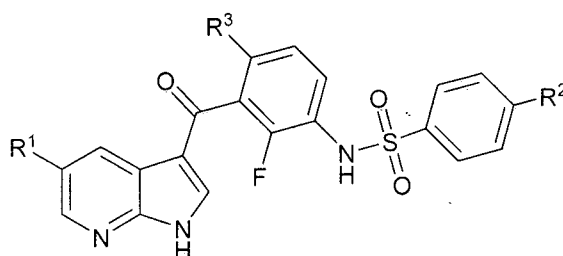
SUMARIO DE LA INVENCION

[0007] Se contemplan compuestos que son activos sobre proteína cinasas en general incluyendo, pero sin limitarse a, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1,

MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, y/o Zap70, incluyendo cualquier mutación de estas cinasas. En algunos aspectos, los compuestos son activos sobre proteína cinasas incluyendo A-Raf, B-Raf y/o c-Raf-1, incluyendo cualquier mutación de las mismas. En algunos aspectos, los compuestos son de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, como se describe a continuación.

[0008] También se contemplan, de conformidad con la presente invención, métodos para el uso de los compuestos descritos anteriormente para tratar enfermedades y padecimientos asociados con regulación de la actividad de las cinasas descritas anteriormente. De esta manera, se proporciona el uso de compuestos para métodos terapéuticos que implican modulación de proteína cinasas, así como compuestos que pueden usarse para métodos terapéuticos que implican modulación de proteína cinasas.

[0009] En algunas modalidades, los compuestos tienen la estructura de acuerdo con la siguiente Fórmula I:



Fórmula I

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OH, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R¹, o como sustituyentes de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -

$\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHC(S)NH}_2$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{C(S)R}^7$, $-\text{C(O)OR}^7$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^7$, $-\text{C(S)NR}^8\text{R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C(O)R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C(S)R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^8\text{C(O)NR}^8\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^8\text{C(S)NR}^8\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{S(O)R}^7$, y $-\text{S(O)}_2\text{R}^7$, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^2 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor y cloro;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^7 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^8 en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R^9 en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-\text{CN}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, siempre y cuando, sin embargo, el compuesto no

inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

[0013] En una modalidad de los compuestos de la Fórmula I, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

4-Butoxi-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0007**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida (**P-0008**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida (**P-0011**),

4-ter-Butil-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0014**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-0015**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-0018**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-0019**),

4-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida (**P-0020**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (**P-0021**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-0022**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (**P-0023**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0025**),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (**P-0026**),

N-{3-[5-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (**P-0027**),

N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0030**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0031**),

Metiléster del ácido (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-acrílico (**P-0032**),

Metiléster del ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0033**),

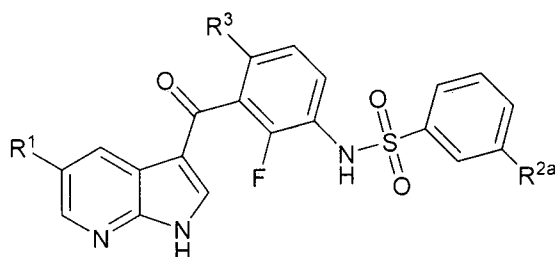
Ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0034**),

3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-etil-propionamida (**P-0035**) y

todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

[0014] En algunas modalidades, los compuestos tienen la estructura de acuerdo con la siguiente

Fórmula II:



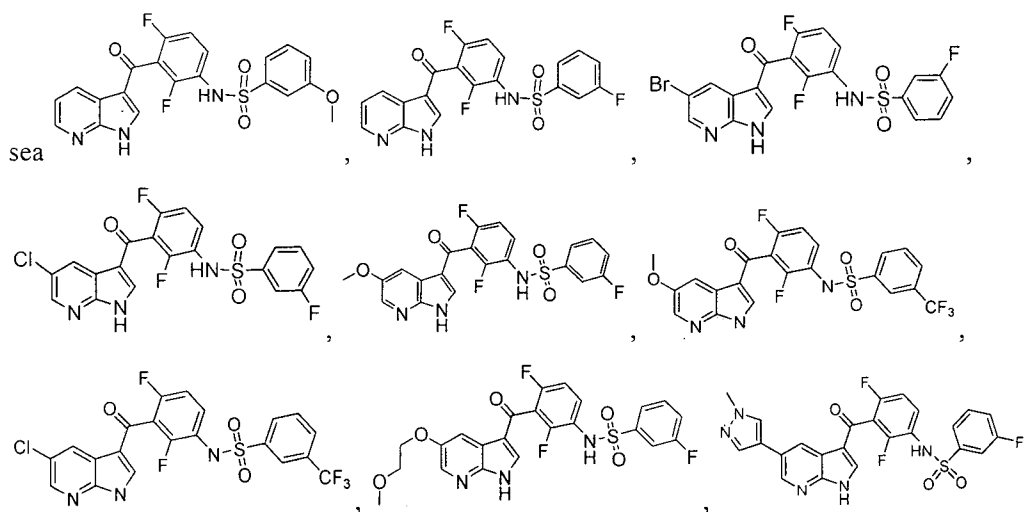
Fórmula II

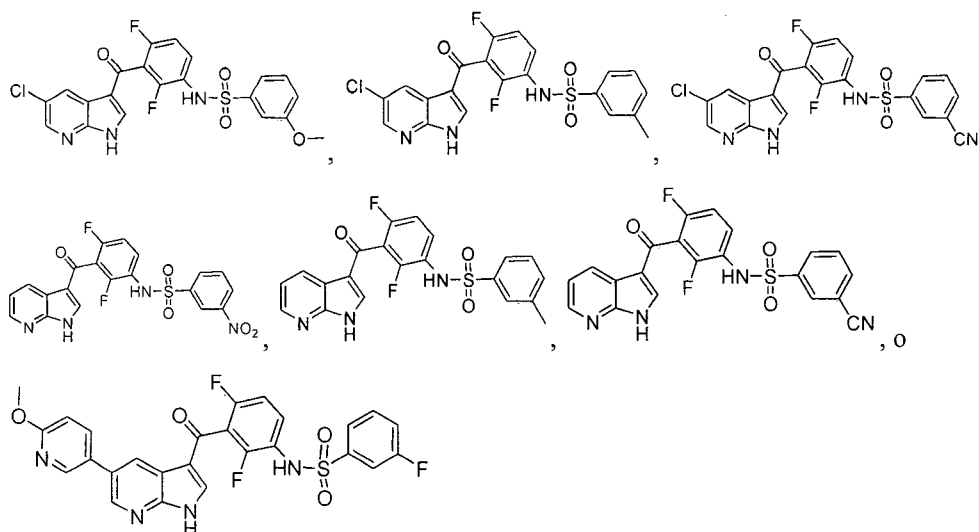
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en donde:

R^{2a} es como se define para R^2 para la Fórmula I; y

R^1 y R^3 son como se define para la Fórmula I, siempre y cuando, sin embargo, el compuesto no





[0015] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula II, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^1 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^{2a} , o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino.

[0016] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula II, R^1 es hidrógeno, -CN, -NR⁸R⁷, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ y $-S(O)_2R^7$, y R^{2a} es -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ o $-S(O)_2R^7$.

[0017] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula II, R^1 es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alcoxi C_{2-6} sustituido con alcoxi inferior, arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y R^{2a} es -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

[0018] En una modalidad de los compuestos de la Fórmula II, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

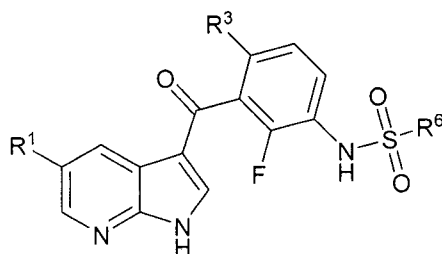
Ácido 3-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoil]-benzoico (**P-0004**),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-0016**),

3-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida (**P-0024**) y

todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

[0019] En algunas modalidades, los compuestos tienen la estructura de acuerdo con la siguiente Fórmula III:

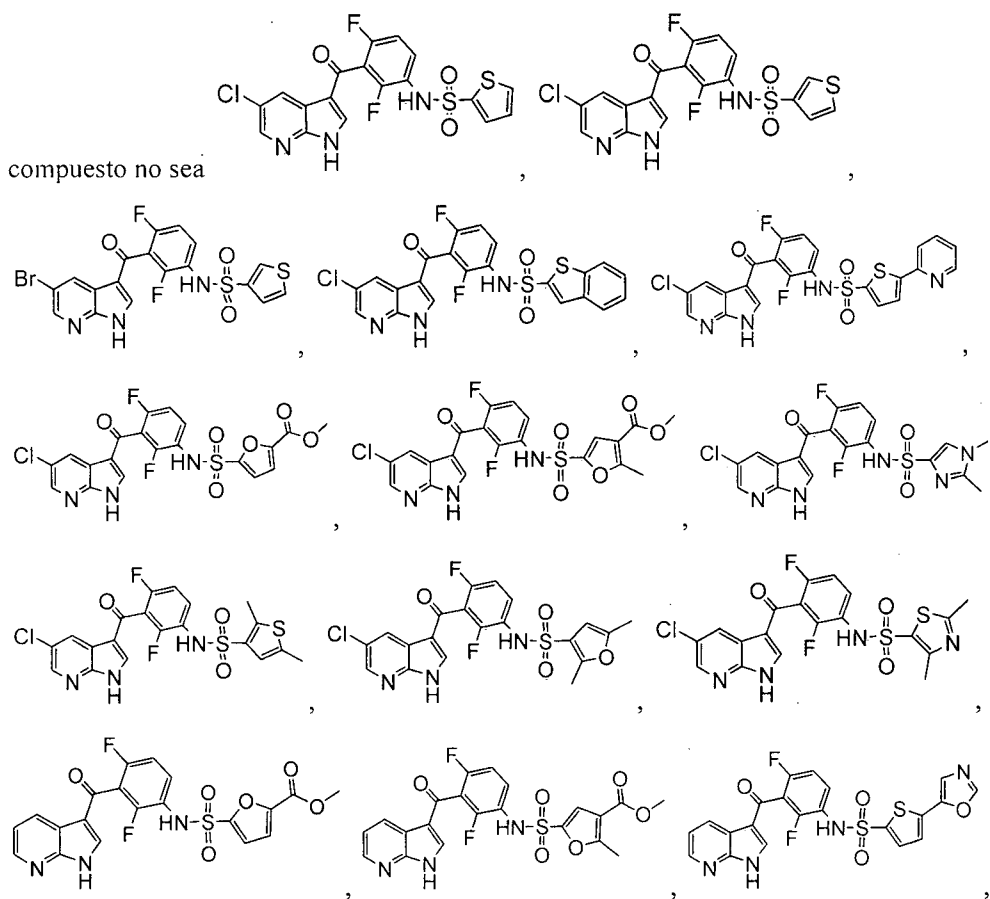


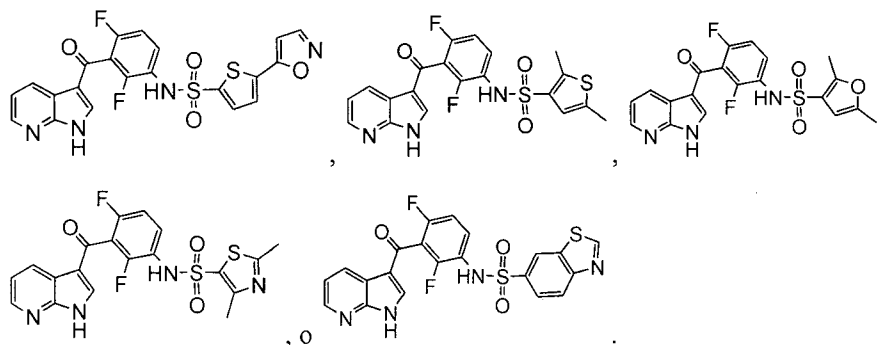
Fórmula III

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,
en donde:

R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -

OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, -OR⁷, -NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como sustituyente de R⁶, o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y R¹, R³, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se define para la Fórmula I, siempre y cuando, sin embargo, el





[0020] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula III, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^1 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como sustituyente de R^6 , o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino.

[0021] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula III, R^1 es hidrógeno, -CN, -NR⁸R⁷, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NR⁸R⁷, -OR⁷ y -S(O)₂R⁷, y R^6 es

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -NR⁸R⁷, -OR⁷ o -S(O)₂R⁷.

[0022] En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alcoxi C₂₋₆ sustituido con alcoxi inferior, arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y R⁶ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

[0023] En una modalidad de los compuestos de la Fórmula III, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico (**P-0001**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico (**P-0002**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (**P-0003**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfónico (**P-0005**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (**P-0006**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-sulfónico (**P-0009**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-0010**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfónico (**P-0013**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico (**P-0017**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-sulfónico (**P-0028**),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico (**P-0029**),

[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-2-sulfónico (**P-0036**) y

todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

[0024] En algunas modalidades de los compuestos anteriores, se excluyen compuestos donde N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), O, o S se enlaza a un carbono que también se enlaza a N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), O, o S, excepto donde el carbono forma un doble enlace con uno de los heteroátomos, tal como en una amida, ácido carboxílico, y similares; o donde N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), O, C(S), C(O), o S(O)_n (n es 0-2) se enlaza a un carbono de alqueno de un grupo alquenilo o se enlaza a un carbono de alquino de un grupo alquinilo; por consiguiente, en algunas modalidades, los compuestos que incluyen enlazamientos tales como los siguientes, se excluyen de los compuestos proporcionados: -NR-CH₂-NR-, -O-CH₂-NR-, -S-CH₂-NR-, -NR-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -S-CH₂-O-, -NR-CH₂-S-, -O-CH₂-S-, -S-CH₂-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)_{0.2}-CH=CH-, -CH=CH-S(O)_{0.2}-, -S(O)_{0.2}-C≡C-, -C≡C-S(O)_{0.2}-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-, -C≡C-C(O)-, o -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)-, o -C(S)-C≡C-.

[0025] En referencia a los compuestos en este documento, a menos que se indique claramente lo contrario, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto o compuestos, profármaco o profármacos, y todos los estereoisómeros de los mismos. En referencia a composiciones, equipos, métodos de uso, etc. de los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III descritos en este documento, se entiende que un compuesto de la Fórmula I incluye todas las sub-modalidades del mismo, un compuesto de la Fórmula II incluye todas las sub-modalidades del mismo, y un compuesto de la Fórmula III incluye todas las sub-modalidades del mismo, a menos que se indique de otra manera.

[0026] En un aspecto, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas en un sujeto animal, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. Los términos “tratan”, “terapia”, y términos similares, se refieren a la administración de material, por ejemplo, uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, en una cantidad efectiva para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o padecimiento, es decir, indicación, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. El término “enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas” se refiere a una enfermedad o padecimiento en que la función biológica de una proteína cinasa afecta el desarrollo, curso y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento, y/o en que la modulación de la proteína cinasa altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento. Una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas incluye una enfermedad



o padecimiento para el que la modulación proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento con inhibidores de proteína cinasas, incluyendo compuestos descritos en este documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de la enfermedad o padecimiento. En un aspecto, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en combinación con una o más terapias diferentes para la enfermedad o padecimiento.

[0027] En un aspecto, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas en un sujeto animal, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera o más de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III.

[0028] En un aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por Raf proteína cinasas en un sujeto animal, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. Los términos “enfermedad o padecimiento mediado por Raf proteína cinasas”, “enfermedad o padecimiento mediado por Raf” y similares, se refieren a una enfermedad o padecimiento en que la función biológica de una Raf cinasa, incluyendo cualquier mutación de la misma, afecta el desarrollo, curso y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento, y/o en que la modulación de la Raf proteína cinasa altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento. La Raf proteína cinasa incluye, pero no se limita a, A-Raf, mutaciones de A-Raf, B-Raf, mutaciones de B-Raf, c-Raf-1 y mutaciones de c-Raf-1. En algunas modalidades, la Raf proteína cinasa es B-Raf mutación V600E. En algunas modalidades, la Raf proteína cinasa es B-Raf mutación V600E/T529I. En algunas modalidades, la enfermedad o padecimiento es un cáncer que es sensible al tratamiento por un inhibidor de la mutante V600E de B-Raf. En algunas modalidades, la enfermedad o padecimiento es un cáncer que es sensible al tratamiento por un inhibidor de la mutante V600E/T529I de B-Raf. La enfermedad o padecimiento mediado por Raf proteína cinasas incluye una enfermedad o padecimiento para el que la inhibición de Raf proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento con inhibidores de Raf, incluyendo compuestos descritos en este documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de la enfermedad o padecimiento. En un aspecto, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en combinación con una o más terapias diferentes para la enfermedad o padecimiento. De manera similar, los términos “enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, B-Raf o c-Raf-1 proteína cinasas”, “enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, B-Raf o c-Raf-1” y similares, se refieren a una enfermedad o padecimiento en que la función biológica de una A-Raf, B-Raf o c-Raf-1 cinasa, respectivamente, incluyendo cualquier mutación de las mismas, afecta el desarrollo, curso y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento, y/o en que la

modulación de la A-Raf, B-Raf o c-Raf-1 proteína cinasa, respectivamente, altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o padecimiento.

[0029] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es un inhibidor de una Raf cinasa y tiene una IC_{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 cuando se determina en un ensayo generalmente aceptado de actividad Raf cinasa. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III tendrá una IC_{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 A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, B-Raf mutante V600E, o B-Raf mutante V600E/T529I. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III inhibirá selectivamente una Raf cinasa respecto a uno o más Raf cinasas diferentes. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III inhibirá selectivamente los efectos de una mutación de la Raf cinasa respecto a la cinasa tipo silvestre, por ejemplo, B-Raf mutante V600E respecto a B-Raf tipo silvestre.

[0030] Además de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, un compuesto también inhibirá los efectos de una mutación de la cinasa incluyendo, pero sin limitarse a, una mutación que se relaciona con un estado de enfermedad, tal como un cáncer. Por ejemplo, B-Raf mutante V600E se presenta en un alto porcentaje de algunos cánceres, tal como melanoma, y los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III inhibirán la actividad cinasa de esta mutante.

[0031] Además de cualquiera de las modalidades anteriores, un compuesto puede inhibir selectivamente una cinasa respecto a una o más cinasas diferentes, donde preferiblemente la inhibición es selectiva con respecto a cualquier otra cinasa, ya sea una cinasa discutida en este documento, u otras cinasas. En algunas modalidades, el compuesto puede inhibir selectivamente los efectos de una mutación de la cinasa respecto a la cinasa tipo silvestre, por ejemplo, B-Raf mutante V600E respecto a B-Raf tipo silvestre. En algunas modalidades, el compuesto puede inhibir selectivamente Fms respecto a Kit. La inhibición selectiva de una cinasa respecto a otra es tal que la IC_{50} para una cinasa puede ser al menos aproximadamente 2 veces, también 5 veces, también 10 veces, también 20 veces, también 50 veces, o al menos aproximadamente 100 veces menor a la IC_{50} para cualquiera de las otras cinasas cuando se determina en un ensayo generalmente aceptado de actividad cinasa.

[0032] En otro aspecto, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y al menos un portador, excipiente, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de cualesquier dos o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. La composición además puede incluir una pluralidad de compuestos diferentes farmacológicamente activos, que puede incluir una pluralidad

de los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, y/o Fórmula III. En otro aspecto, la composición puede incluir uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad, en donde los compuestos tienen un efecto sinérgico sobre la indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III efectivos para tratar un cáncer y uno o más compuestos diferentes que son efectivos para tratar el cáncer, además en donde los compuestos son sinérgicamente efectivos para tratar el cáncer.

[0033] En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas en un sujeto animal, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III.

[0034] En un aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, B-Raf mutante V600E, o B-Raf mutante V600E/T529I al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. En un aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, B-Raf mutante V600E, o B-Raf mutante V600E/T529I al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en combinación con una o más terapias adecuadas diferentes para tratar la enfermedad. En un aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un cáncer mediado por B-Raf mutante V600E o B-Raf mutante V600E/T529I al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye una o más de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en combinación con una o más terapias anticáncer adecuadas, tal como uno o más fármacos quimioterapéuticos.

[0035] En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar un cáncer al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, en combinación con una o más terapias o procedimientos médicos diferentes, efectivos para tratar el cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen terapia anticáncer adecuada (por ejemplo, terapia con fármacos, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento de radiación, calentamiento hipertérmico, trasplante de médula ósea o células madre). En un aspecto, una o más terapias o procedimientos médicos anticáncer adecuados se seleccionan de tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), tratamiento de radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α), calentamiento hipertérmico

(por ejemplo, microondas, ultrasonido, ablación de radiofrecuencia), Terapia con vacunas (por ejemplo, vacuna de carcinoma hepatocelular del gen AFP, vacuna del vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna de cáncer de mama de secreción alogénica GM-CSF, vacunas de péptidos de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, factor de necrosis tumoral alfa de adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, texaferina de luteccio), cirugía, o trasplante de médula ósea y células madre.

[0036] En una modalidad preferida, la invención proporciona un método para tratar un cáncer al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En un aspecto, uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados se seleccionan de un agente alquilante incluyendo, pero sin limitarse a, adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfan, carboplatina, carbocuna, carmustina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfamo, ifosfamida, improsulfan, irofulveno, lomustina, mecloretamina, melfalan, oxaliplatina, piposulfan, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, y treosulfan; un antibiótico incluyendo, pero sin limitarse a, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina, y plicamicina; un antimetabolito incluyendo, pero sin limitarse a, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, y trimetrexato; una inmunoterapia incluyendo, pero sin limitarse a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, y 90 Y ibritumomab tiuxetano; una hormona o antagonista de hormonas incluyendo, pero sin limitarse a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilstilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprólido, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno, y toremifeno; un taxano incluyendo, pero sin limitarse a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; un retinoide incluyendo, pero sin limitarse a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína, y tretinoína; un alcaloide incluyendo, pero sin limitarse a, etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina; un agente antiangiogénico incluyendo, pero sin limitarse a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida, y talidomida; un inhibidor de topoisomerasas incluyendo, pero sin limitarse a, amsacrina, edotecarina, exatecan, irinotecan (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecan, topotecan, y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de cinasas incluyendo, pero sin limitarse a, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina), y vatalanib; un inhibidor orientado de transducción de señales incluyendo, pero sin limitarse a, bortezomib, geldanamicina, y rapamicina; un modificador de

la respuesta biológica incluyendo, pero sin limitarse a, imiquimod, interferón- α , e interleucina-2; y otros quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitarse a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), aminoglutetimida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, E7389, ixabepilona, procarbazona, sulindaco, temsirolimus, tipifarnib. Preferiblemente, el método para tratar un cáncer implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que incluye una o más de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de 5-fluorouracilo, carboplatina, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatina, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, o erlotinib.

[0037] En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o padecimiento en un mamífero, al administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, un profármaco de tal compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o profármaco. El compuesto puede estar solo o puede ser parte de una composición. En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o padecimiento en un mamífero, al administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, un profármaco de tal compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o profármaco en combinación con una o más terapias adecuadas diferentes para la enfermedad o padecimiento.

[0038] En un aspecto relacionado, la invención proporciona equipos que incluyen una composición como se describe en este documento. En algunas modalidades, la composición se empaqueta, por ejemplo, en un vial, botella, frasco, que puede además empacarse, por ejemplo, dentro de una caja, envoltura, o bolsa; la composición se aprueba por la Administración de Alimentos y Fármacos de E.U., o entidad reguladora similar, para su administración a un mamífero, por ejemplo, un humano; la composición se aprueba para su administración a un mamífero, por ejemplo, un humano, para una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas; el equipo de la invención incluye instrucciones escritas para su uso y/o otra indicación de que la composición es adecuada o está aprobada para su administración a un mamífero, por ejemplo, un humano, para una enfermedad o padecimiento mediado por proteína cinasas; y la composición se empaqueta en forma de dosis unitaria o dosis única, por ejemplo, píldoras de dosis única, cápsulas, o similares.

[0039] En aspectos que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o padecimiento con uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, la enfermedad o padecimiento es, por ejemplo, sin limitación, enfermedades neurológicas incluyendo, pero sin limitarse a, isquemia cerebrovascular, demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, corea senil, y enfermedad de Huntington; enfermedades neoplásicas y complicaciones asociadas incluyendo, pero

sin limitarse a, hipoxia inducida por quimioterapia, tumores de estroma gastrointestinal (GISTs), tumores de próstata, tumores de mastocitos (incluyendo tumores de mastocitos caninos), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, melanoma, mastocitosis, gliomas, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcomas (por ejemplo, sarcomas de origen neuroectodérmico, leiomiosarcoma), carcinomas (por ejemplo, pulmón, mama, pancreático, colon, hepatocelular, renal, tracto genital femenino, células escamosas, carcinoma in situ), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico, linfoma no de Hodgkin), síndromes MEN2, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann), síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cánceres de la tiroides, hígado, hueso, piel, cerebro, sistema nervioso central, páncreas, pulmón (por ejemplo, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas), mama, colon, vejiga, próstata, tracto gastrointestinal, endometrio, oviducto, testículos y ovario, y metástasis de tumores a otros tejidos; dolor de origen neuropático o inflamatorio incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor óseo, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitarse a, insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, lesión por reperfusión e isquemia (por ejemplo, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática); inflamación incluyendo, pero sin limitarse a, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjogren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, miastenia grave, esclerosis múltiple, osteoartritis, endometriosis, cicatrización (por ejemplo, dérmica, tisular), restenosis vascular, trastornos fibróticos, hipereosinofilia, inflamación del CNS, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica, y hepatitis; enfermedades por inmunodeficiencias incluyendo, pero sin limitarse a, inmunodeficiencia combinada severa (SCID), rechazo de trasplantes de órganos, y enfermedad injerto versus huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo, pero sin limitarse a, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, Nefritis por lupus, hiperplasia de próstata, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes, e hipertrofia; enfermedades metabólicas incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a insulina, hiperglucemia, lipólisis y obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a, *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis e Influenza*, fiebre, y septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), asma, alergia, bronquitis, enfisema, y fibrosis pulmonar; enfermedades genéticas del desarrollo incluyendo, pero sin limitarse a, síndrome de Noonan, síndrome de Crouzon, acrocéfalo-sindactilia tipo I, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de crestas neurales que ocasionan

enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas; trastornos de la estructura ósea, mineralización y reformación y resorción ósea incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis, riesgo incrementado de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, y metástasis de cáncer a hueso; enfermedad de Grave; enfermedad de Hirschsprung; linfedema; defecto selectivo de células T (STD); agammaglobulinemia asociada al cromosoma X; retinopatía diabética; alopecia; disfunción eréctil; y esclerosis tuberosa.

[0040] En aspectos que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o padecimiento con uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, mediado por B-Raf o mediado por c-Raf-1 en un sujeto animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un humano, otros primates, animales para deportes, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o padecimiento caracterizado por actividad anormal de A-Raf, B-Raf, y/o c-Raf-1 (por ejemplo, actividad cinasa). Los métodos de la invención implican administrar al sujeto que sufre o está en riesgo de una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, mediado por B-Raf, y/o mediado por c-Raf-1, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. En una modalidad, la enfermedad mediada por A-Raf, mediada por B-Raf, y/o mediada por C-Raf se selecciona del grupo que consiste de enfermedades neurológicas incluyendo, pero sin limitarse a, demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico) neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitarse a, insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, y lesión por reperfusión; inflamación incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, artritis y enfermedades y padecimientos autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencias incluyendo, pero sin limitarse a, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo, pero sin limitarse a, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a, *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis e Influenza*, fiebre, y septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo, pero sin limitarse a,

95

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades genéticas del desarrollo incluyendo, pero sin limitarse a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo (CFC), y anormalidades del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas; y enfermedades asociadas con regeneración o degeneración muscular incluyendo, pero sin limitarse a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a, Distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioescapulohumeral, Miotónica, Oculofaríngea, Distal y Muscular Congénita), enfermedades de neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse 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 sin limitarse a, dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero sin limitarse a, miopatía hipertiroides y miopatía hipotiroidea) enfermedades de nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas, y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas de músculo (incluyendo, pero sin limitarse a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructocinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitato transferasa, deficiencia de fosfoglicerato cinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa, y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

[0041] En un aspecto relacionado, uno o más compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, mediado por B-Raf o mediado por c-Raf-1 seleccionado del grupo que consiste de enfermedades neurológicas incluyendo, pero sin limitarse a, demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico) neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitarse a, insuficiencia

cardiaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardiaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, y lesión por reperfusión; inflamación incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, artritis y enfermedades y padecimientos autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencias incluyendo, pero sin limitarse a, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo, pero sin limitarse a, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a, *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis e Influenza*, fiebre, y septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades genéticas del desarrollo incluyendo, pero sin limitarse a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo (CFC), y anomalías del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas; y enfermedades asociadas con regeneración o degeneración muscular incluyendo, pero sin limitarse a, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a, Distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioescapulohumeral, Miotónica, Oculofaríngea, Distal y Muscular Congénita), enfermedades de neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse 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 sin limitarse a, dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anomalías endócrinas (incluyendo, pero sin limitarse a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) enfermedades de nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas, y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas de músculo (incluyendo, pero sin limitarse a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructocinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitato transferasa, deficiencia de fosfoglicerato cinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa, y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

[0042] Los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III con actividad cinasa IC_{50} menor a 10 μM , cuando se determina en un ensayo estándar descrito en este documento, pueden usarse para

tratar las siguientes enfermedades y padecimientos ejemplares mediados por proteína cinasas relacionadas con las proteína cinasas A-Raf, B-Raf y/o c-Raf-1, incluyendo cualquier mutación de las mismas; por ejemplo, sin limitación:

modulación de A-Raf, que se relaciona con enfermedades neurológicas tales como demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, 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 regeneración o degeneración muscular incluyendo, pero sin limitarse a, restenosis vascular, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a, Distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioescapulohumeral, Miotónica, Oculofaríngea, Distal y Muscular Congénita), enfermedades de neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse 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 sin limitarse a, dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anormalidades endócrinas (incluyendo, pero sin limitarse a, miopatía hipertiroides y miopatía hipotiroidea) enfermedades de nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas, y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas de músculo (incluyendo, pero sin limitarse a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructocinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitato transferasa, deficiencia de fosfoglicerato cinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa, y deficiencia de mioadenilato desaminasa);

modulación de B-Raf y/o c-Raf-1, que se relaciona con enfermedades neurológicas incluyendo, pero sin limitarse a, demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico) neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico,

leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitarse a, insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, y lesión por reperfusión; inflamación incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, artritis y enfermedades y padecimientos autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencias incluyendo, pero sin limitarse a, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo, pero sin limitarse a, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a, *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis* e *Influenza*, fiebre, y septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades genéticas del desarrollo incluyendo, pero sin limitarse a, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo (CFC), y anomalías del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas.

[0043] Aspectos y modalidades adicionales serán evidentes a partir de la siguiente Descripción Detallada y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0044] Como se usan en este documento, las siguientes definiciones se aplican a menos que se indique claramente de otra manera:

[0045] “Halógeno” se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br), o yodo (I).

[0046] “Hidroxilo” o “hidroxi” se refieren al grupo -OH.

[0047] “Tiol” se refiere al grupo -SH.

[0048] “Alquilo inferior”, solo o en combinación, significa un radical derivado de alcanos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) incluyendo un alquilo

de cadena lineal o alquilo ramificado. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificado se une en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. En muchas modalidades, un alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1-6, 1-4, o 1-2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, y similares. Un “alquilo inferior sustituido” denota alquilo inferior que se sustituye independientemente, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquilo inferior sustituido con flúor” denota un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, donde preferiblemente el alquilo inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2, o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, cuando el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de una porción tal como -O-, -NHR-, -C(O)NHR-, y similares, la sustitución del grupo R alquilo es tal que la sustitución del carbono de alquilo enlazado a cualquier -O-, -S-, o -N- de la porción (excepto donde -N- es un átomo de anillo heteroarilo) excluye sustituyentes que podrían resultar en que cualquier -O-, -S-, o -N- del sustituyente (excepto donde -N- es un átomo de anillo heteroarilo) se enlazara al carbono de alquilo enlazado a cualquier -O-, -S-, o -N- de la porción.

[0049] “Alquenilo inferior”, solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) y al menos uno, preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2, muy preferiblemente uno, doble enlace carbono a carbono. Los dobles enlaces carbono a carbono pueden contenerse dentro de una cadena lineal o porción ramificada. Ejemplos de grupos alquenilo inferior incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y similares. Un “alquenilo inferior sustituido” denota alquenilo inferior que se sustituye independientemente, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquenilo inferior sustituido con flúor” denota un grupo alquenilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, donde preferiblemente el alquenilo inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2, o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de grupos alquenilo es tal que -F-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, o N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), no se enlazan a un carbono de alqueno del mismo. Además, donde el alquenilo es un sustituyente de otra porción o un grupo R de una porción tal como -O-, -NHR-, -C(O)R-, y similares, la sustitución de la porción es tal que cualquier -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, o N del mismo (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) no se enlaza a un carbono de alqueno del sustituyente alquenilo o grupo R. Además, donde el alquenilo es un sustituyente de otra porción o un grupo R de una porción tal como -O-, -NHR-, -C(O)NHR-, y similares, la sustitución del grupo R alquenilo es tal que la sustitución del carbono de alquenilo enlazado a cualquier O, S, o N de la

porción (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) excluye sustituyentes que podrían resultar en que cualquier O, S, o N del sustituyente (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) se enlazara al carbono de alqueno enlazado a cualquier O, S, o N de la porción. Un “carbono de alqueno” se refiere a cualquier carbono dentro de un grupo alqueno, saturado o como parte del doble enlace carbono a carbono. Un “carbono de alqueno” se refiere a un carbono dentro de un grupo alqueno que es parte de un doble enlace carbono a carbono.

[0050] “Alquino inferior”, solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) que contiene al menos uno, preferiblemente uno, triple enlace carbono a carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen etino, propino, butino, y similares. Un “alquino inferior sustituido” denota alquino inferior que se sustituye independientemente, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquino inferior sustituido con flúor” denota un grupo alquino inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, donde preferiblemente el alquino inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2, o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de grupos alquino es tal que -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, o N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) no se enlazan a un carbono de alquino del mismo. Además, donde el alquino es un sustituyente de otra porción o un grupo R de una porción tal como -O-, -NHR-, -C(O)R, y similares, la sustitución de la porción es tal que cualquier -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, o N del mismo (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) no se enlaza a un carbono de alquino del sustituyente alquino o grupo R. Además, donde el alquino es un sustituyente de otra porción o un grupo R de una porción tal como -O-, -NHR-, -C(O)NHR, y similares, la sustitución del alquino grupo R es tal que la sustitución del carbono de alquino enlazado a cualquier O, S, o N de la porción (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) excluye sustituyentes que podrían resultar en que cualquier O, S, o N del sustituyente (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo) se enlazara al carbono de alquino enlazado a cualquier O, S, o N de la porción. Un “carbono de alquino” se refiere a cualquier carbono dentro de un grupo alquino, saturado o como parte del triple enlace carbono a carbono. Un “carbono de alquino” se refiere a un carbono dentro de un grupo alquino que es parte de un triple enlace carbono a carbono.

[0051] “Cicloalquilo” se refiere a sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de anillos de carbonos, saturados o insaturados, no aromáticos de 3-10, también 3-8, más preferiblemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y similares. Un “cicloalquilo sustituido” es un cicloalquilo que se sustituye independientemente, a

menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0052] “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo saturado o insaturado no aromático que tiene de 5 a 10 átomos en el cual de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por heteroátomos de O, S o N, y se fusionan opcionalmente con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros de anillo. Heterocicloalquilo también pretende incluir S o N oxidado, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Heterocicloalquilo también pretende incluir compuestos en que un carbono del anillo puede ser oxo sustituido, es decir, el carbono del anillo es un grupo carbonilo, tales como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo heterocicloalquilo está en un átomo de carbono o nitrógeno de tal modo que se retiene un anillo estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolino, tetrahidrofurano, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, y dihidroindolilo. Un “heterocicloalquilo sustituido” es un heterocicloalquilo que se sustituye independientemente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0053] “Arido”, solo o en combinación, se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico de anillos que contiene hidrocarburos aromáticos tales como fenilo o naftilo, que puede opcionalmente fusionarse con un cicloalquilo preferiblemente de 5-7, más preferiblemente 5-6, miembros de anillo. Un “arilo sustituido” es un arilo que se sustituye independientemente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0054] “Heteroarilo”, solo o en combinación, se refiere a una estructura de anillos aromáticos monocíclicos que contiene 5 o 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferiblemente 1-4, más preferiblemente 1-3, incluso más preferiblemente 1-2, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N. Heteroarilo también pretende incluir S o N oxidado, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillos heteroarilo de tal modo que se produce un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinaoxalilo, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, e indolilo. “Heteroarilo que contiene nitrógeno” se refiere a un heteroarilo en donde cualquier heteroátomo es N. Un “heteroarilo sustituido” es un heteroarilo que se sustituye independientemente, a menos que se indique de otra manera, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4

o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0055] “Alcoxi inferior” denota el grupo $-OR^z$, donde R^z es alquilo inferior. Un “alcoxi inferior sustituido” denota alcoxi inferior en que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en este documento, por ejemplo, en la descripción de los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, incluyendo descripciones de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferiblemente, la sustitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, también 1, 2, o 3 sustituyentes. Por ejemplo, “alcoxi inferior sustituido con flúor” denota alcoxi inferior en que el alquilo inferior se sustituye con uno o más átomos de flúor, donde preferiblemente el alcoxi inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2, o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones en alcoxi se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alcoxi es tal que O, S, o N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), no se enlazan al carbono de alquilo enlazado al O del alcoxi. Además, donde el alcoxi se describe como sustituyente de otra porción, el oxígeno del alcoxi no se enlaza a un átomo de carbono que se enlaza a un O, S, o N de la otra porción (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino de la otra porción.

[0056] “Alquiltio inferior” denota el grupo $-SR^{aa}$, donde R^{aa} es alquilo inferior. Un “alquiltio inferior sustituido” denota alquiltio inferior en que R^{aa} es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en este documento, por ejemplo, en la descripción de los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, incluyendo descripciones de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituidos, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferiblemente, la sustitución de alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, también 1, 2, o 3 sustituyentes. Por ejemplo, “alquiltio inferior sustituido con flúor” denota alquiltio inferior en que el alquilo inferior se sustituye con uno o más átomos de flúor, donde preferiblemente el alquiltio inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2, o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones en alquiltio se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alquiltio es tal que O, S, o N (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), no se enlazan al carbono de alquilo enlazado al S del alquiltio. Además, donde el alquiltio se describe como sustituyente de otra porción, el azufre del alquiltio no se enlaza a un átomo de carbono que se enlaza a un O, S, o N de la otra porción (excepto donde N es un átomo de anillo heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino de la otra porción.

[0057] “Amino” o “amina” denota el grupo $-NH_2$. “Mono-alquilamino” denota el grupo $-NHR^{bb}$ donde R^{bb} es alquilo inferior. “Di-alquilamino” denota el grupo $-NR^{bb}R^{cc}$, donde R^{bb} y R^{cc} son independientemente alquilo inferior. “Cicloalquilamino” denota el grupo $-NR^{dd}R^{ee}$, donde R^{dd} y R^{ee} se

combinan con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, donde el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tales como O, N, o S, y también puede además sustituirse con alquilo inferior. Ejemplos de heterocicloalquilo de 5-7 miembros incluyen, pero no se limitan a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina, y tiomorfolina. Aunque se entiende que cuando el mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino son sustituyentes en otras porciones que se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, el nitrógeno de mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino como sustituyentes no se enlaza a un átomo de carbono que se enlaza a un O, S, o N de la otra porción.

[0058] Como se usa en este documento, el término “composición” se refiere a un formulación adecuada para su administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0059] El término “farmacéuticamente aceptable” indica que el material indicado no tiene propiedades que podrían ocasionar que un médico razonablemente prudente evite la administración del material a un paciente, tomando en consideración la enfermedad o padecimientos que se tratarán y la ruta respectiva de administración. Por ejemplo, comúnmente se requiere que tal material esté esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

[0060] En el presente contexto, el término “terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” indica que los materiales o cantidad de material es efectiva para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o padecimiento médico, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se trata.

[0061] En el presente contexto, los términos “sinérgicamente efectiva” o “efecto sinérgico” indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores al efecto aditivo que podría esperarse con base en el efecto de cada compuesto usado por sí mismo.

[0062] Como se usa en este documento, los términos “ligando” y “modulador” se usan de manera equivalente para referirse a un compuesto que cambia (es decir, incrementa o disminuye) la actividad de una biomolécula objetivo, por ejemplo, una enzima tal como una cinasa. Generalmente un ligando o modulador será una molécula pequeña, donde “molécula pequeña” se refiere a un compuesto con un peso molecular de 1500 daltones o menos, o preferiblemente 1000 daltones o menos, 800 daltones o menos, o 600 daltones o menos. De esta manera, un “ligando mejorado” es uno que posee mejores propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas que un compuesto de referencia, donde “mejor”

puede definirse por un experto en la técnica relevante para un sistema biológico o uso terapéutico particular.

[0063] En el contexto de compuestos que se unen a un objetivo, los términos “mayor afinidad” y “selectivo” indican que el compuesto se une más estrechamente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en un padecimiento de referencia, *es decir*, con una constante de disociación inferior. En algunas modalidades, la mayor afinidad es al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, o 10,000 veces mayor afinidad.

[0064] Como se usa en este documento, en relación con los compuestos de la invención, el término “sintetizar”, y términos similares, significa síntesis química a partir de uno o más materiales precursores.

[0065] Por “probar” se quiere decir la creación de condiciones experimentales y la acumulación de datos respecto a un resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, pueden probarse enzimas con base en su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto o ligando puede probarse con base en su capacidad para unirse a una molécula o moléculas objetivo particulares.

[0066] Como se usa en este documento, el término “modular” o “modulan” se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína cinasa. Por ejemplo, una agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, al incrementar (por ejemplo, agonista, activador), o disminuir (por ejemplo, antagonista, inhibidor) la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Tal actividad típicamente se indica en términos de una concentración inhibidora (IC_{50}) o concentración de excitación (EC_{50}) del compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente, con respecto, por ejemplo, a una enzima.

[0067] La presente invención concierne a compuestos de la Fórmula I, y todas las fórmulas sub-genéricas, compuestos de la Fórmula II y todas las fórmulas sub-genéricas, y compuestos de la Fórmula III y todas las fórmulas sub-genéricas que son moduladores de proteína cinasas, por ejemplo, sin limitación, los compuestos son moduladores de al menos una de las cinasas seleccionadas del grupo que consiste de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1, y cualquier mutante de las mismas, y el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades o padecimientos.

Objetivos cinasa e indicaciones de la invención

[0068] Las proteína cinasas cumplen con funciones clave en propagar señales bioquímicas en diversas rutas biológicas. Más de 500 cinasas se han descrito, y cinasas específicas se han implicado en una

amplia variedad de enfermedades o padecimientos (es decir, indicaciones) incluyendo, por ejemplo, sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica, y otras enfermedades. Como tales, las cinasas representan importantes puntos de control para la intervención terapéutica con moléculas pequeñas. Sigue la descripción de proteína cinasas objetivo específicas, contempladas por la presente invención:

[0069] A-Raf: Cinasa objetivo A-Raf (es decir, homólogo 1 del oncogen viral 3611 de sarcoma murino de v-raf) es una serina/treonina cinasa de 67.6 kDa codificada por el cromosoma Xp11.4-p11.2 (símbolo: ARAF). La proteína madura comprende el dominio RBD (es decir, dominio de unión a Ras) y dominio de forbol-éster/dedos de zinc tipo DAG y se implica en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo. Los inhibidores de A-Raf pueden ser útiles para tratar enfermedades neurológicas tales como demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, 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 regeneración o degeneración muscular incluyendo, pero sin limitarse a, restenosis vascular, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a, Distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioescapulohumeral, Miotónica, Oculofaríngea, Distal y Muscular Congénita), enfermedades de neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse 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 sin limitarse a, dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anomalías endócrinas (incluyendo, pero sin limitarse a, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) enfermedades de nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas, y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas de músculo (incluyendo, pero sin limitarse a, deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructocinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitato transferasa, deficiencia de fosfoglicerato cinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa, y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

[0070] B-Raf: Cinasa objetivo B-Raf (es decir, homólogo B1 del oncogen viral de sarcoma murino de v-raf) es una serina/treonina cinasa de 84.4 kDa codificada por el cromosoma 7q34 (símbolo: BRAF). La proteína madura comprende los dominios RBD (es decir, dominio de unión a Ras), C1 (es decir, región conservada 1 de proteína cinasa C) y STK (es decir, serina/treonina cinasa).

[0071] La Cinasa objetivo B-Raf se implica en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo y puede cumplir con una función en las respuestas postsinápticas de las neuronas del hipocampo. Como tales, los genes de la familia RAF codifican cinasas que se regulan por Ras y median respuestas celulares a señales de crecimiento. De hecho, B-Raf cinasa es un componente clave de la ruta de señalización RAS->Raf->MEK->ERK/MAP cinasa, que cumple con una función fundamental en la regulación de crecimiento, división y proliferación celular y, cuando se activa constitutivamente, ocasiona génesis tumoral. Entre las varias isoformas de la Raf cinasa, la tipo B, o B-Raf, es el activador más fuerte de la señalización de MAP cinasas corriente abajo.

[0072] El gen BRAF se muta frecuentemente en una diversidad de tumores humanos, especialmente en melanoma maligno y carcinoma de colon. La mutación reportada más común fue una transversión sin sentido 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>) observada en 80% de los tumores de melanoma maligno. Un análisis funcional revela que esta transversión es la única mutación detectada que ocasiona la activación constitutiva de la actividad B-Raf cinasa, independiente de la activación de RAS, al convertir B-Raf en una proteína transformante dominante. Con base en lo precedente, los tumores humanos desarrollan resistencia a los inhibidores de cinasas al mutar un aminoácido específico en el dominio catalítico como el “guardián”. (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). La mutación de Thr-529 en BRAF a Ile de esta manera se anticipa como mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF, y esto puede visualizarse como una transición en el codón 529 de ACC a ATC.

[0073] Niihori et al., reportan que en 43 individuos con síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC), identificaron dos mutaciones heterocigóticas KRAS en tres individuos y ocho mutaciones BRAF en 16 individuos, lo que sugiere que la falta de regulación de la ruta RAS-RAF-ERK es una base molecular común para los tres trastornos relacionados (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

[0074] c-Raf-1: Cinasa objetivo c-Raf-1 (es decir, homólogo 1 del oncogen viral de sarcoma murino de v-raf) es una STK de 73.0 kDa codificada por el cromosoma 3p25 (símbolo: RAF1). c-Raf-1 puede orientarse a la mitocondria por BCL2 (es decir, oncogen de leucemia 2 de células B) que es un regulador de muerte celular apoptótica. c-Raf-1 activada mejora la resistencia a apoptosis mediada por BCL2, y c-Raf-1 fosforila BAD (es decir, proteína de unión a BCL2). c-Raf-1 se implica en carcinomas, incluyendo carcinoma colorectal, ovárico, de pulmón y células renales. C-Raf-1 también se implica como un importante mediador de la angiogénesis tumoral (Hood, J.D. et al., 2002, Science

296, 2404). Los inhibidores de C-Raf-1 también pueden ser útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). Los activadores de Raf-1 pueden ser útiles como tratamiento para tumores neuroendócrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

[0075] Los inhibidores de B-Raf y/o C-Raf-1 pueden ser útiles para tratar enfermedades neurológicas tales como demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorectal, de pulmón, mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico) neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, lesión por reperfusión; inflamación incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, artritis y enfermedades y padecimientos autoinmunes, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); enfermedades por inmunodeficiencias, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos, obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis* e *Influenza*, fiebre, septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS); enfermedades genéticas del desarrollo tales como síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo (CFC), y anomalías del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas.

Ensayos de actividad cinasa

[0076] Una serie de diferentes ensayos para actividad cinasa puede utilizarse para probar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una cinasa particular o grupo de cinasas. Además del ensayo mencionado en los Ejemplos a continuación, un experto en la técnica sabrá de otros ensayos que pueden utilizarse y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos respecto a cinasas describen ensayos que pueden usarse.

[0077] Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, esta clase de ensayo puede prepararse en un formato de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), o usando un formato de AlfaScreen (ensayo *homogéneo de proximidad luminescente amplificada*) formato al variar los reactivos donador y aceptor que se unen a estreptavidina o el anticuerpo específico de fósforo.

Técnicas Sintéticas Orgánicas

[0078] Una amplia variedad de técnicas sintéticas orgánicas existen en el arte para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos sintéticos orgánicos se describen en detalle en fuentes estándar de referencia utilizadas por los expertos en la técnica. Un ejemplo de tal referencia es marzo, 1994, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. De esta manera, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de la función cinasa se encuentran fácilmente disponibles para los expertos en la técnica de síntesis química orgánica.

Formas o Derivados Alternativos de los Compuestos

[0079] Los compuestos contemplados en este documento se describen con referencia a fórmulas genéricas y compuestos específicos. Además, los compuestos de la invención pueden existir en una serie de diferentes formas o derivados, todo dentro del alcance de la presente invención. Formas o derivados alternativos, tales como (a) Isómeros, Profármacos, y Metabolitos Activos (b) Tautómeros, Estereoisómeros, Regioisómeros, y Formas Solvatadas (c) Profármacos y Metabolitos (d) Sales farmacéuticamente aceptables y (e) Formas polimórficas, se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de EU Número de serie 11/473,347 (véase también, publicación PCT WO2007002433), cuya descripción se incorpora por esto para referencia en su totalidad.

Administración

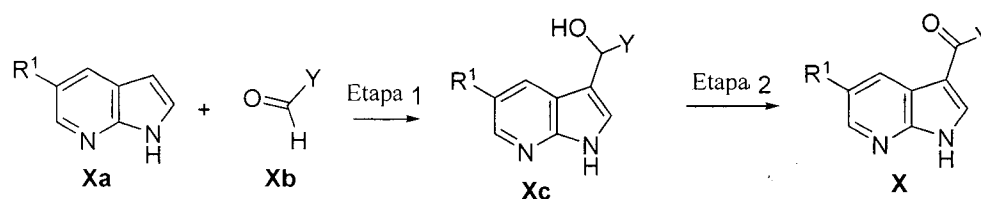
[0080] Los métodos y compuestos típicamente se usarán en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. En este contexto, los términos “sujeto”, “sujeto animal” y similares, se refieren a vertebrados humanos y no humanos, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, animales para deportes y comerciales, por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, roedores, y mascotas, por ejemplo, caninos y felinos. Una descripción de posibles métodos y rutas de administración puede encontrarse, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de EU Número de serie 11/473,347 (véase también, publicación PCT WO2007002433), cuya descripción se incorpora por esto para referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

[0081] Una serie de ejemplos ilustrativos de la presente invención se describen a continuación. En la mayoría de los casos, también pueden usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos para el alcance de la invención. A menos que se advierta específicamente lo contrario, en casos donde un número de compuesto no se precede por una “P-” (por ejemplo, “P-0001”) en la sección de Ejemplos, el nombre y/o enumeración del compuesto no se relaciona con el nombre y/o enumeración empleada en otras secciones de esta solicitud. De manera similar, el nombre y enumeración de estructuras y sustituyentes dentro de los Ejemplos son independientes del nombre y enumeración de estructuras y sustituyentes en secciones anteriores de esta solicitud a menos que se indique claramente de otra manera.

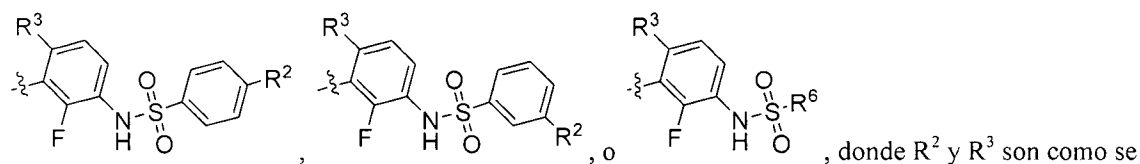
[0082] En los siguientes Ejemplos, se entiende que los solventes y reactivos usados o sugeridos no son limitantes, y pueden sustituirse apropiadamente con solventes y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de reacción pueden aislarse por medios conocidos en la técnica, tales como extracción con un solvente adecuado, precipitación a partir de un solvente adecuado, cromatografía usando un sistema solvente adecuado, incluyendo cromatografía de columna en gel de sílice, HPLC, TLC preparativa, y similares. Métodos ejemplares para la síntesis de los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en la Solicitud de Patente de EU Número de serie 11/473,347 (véase también, publicación PCT WO2007002433), cuya descripción se incorpora por esto para referencia. El núcleo 1H-pirrol[2,3-b]piridina de los compuestos descritos en los ejemplos también puede referirse como 7-azaindol en los ejemplos.

Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos de la Fórmula X



Etapa 1 - Preparación de compuestos de la Fórmula Xc y Xd

[0083] A un compuesto de la Fórmula Xa (R^1 es como se define en el párrafo [0009]) y un compuesto de la Fórmula Xb (Y es consistente con los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, por ejemplo, Y es:

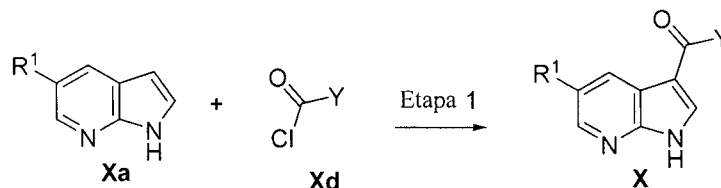


define en el párrafo [0009], y R^6 es como se define en el párrafo [0017], donde $\frac{3}{2}$ indica el punto de unión al carbono del carbonilo) se agrega un solvente apropiado (por ejemplo, metanol) seguido por una base apropiada (por ejemplo, hidróxido de potasio, metóxido de sodio). La reacción típicamente se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción, lavado y filtración) proporciona una mezcla que contiene el compuesto de la Fórmula Xc, que puede aislarse por cromatografía en gel de sílice si se desea.

Etapas 2 - Preparación de compuestos de la Fórmula X

[0084] A un compuesto de la Fórmula Xc en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano) se agrega un agente oxidante (por ejemplo, peryodano de Dess-Martin, TEMPO, DDQ). Típicamente, la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía de columna en gel de sílice) proporciona compuestos de la Fórmula X.

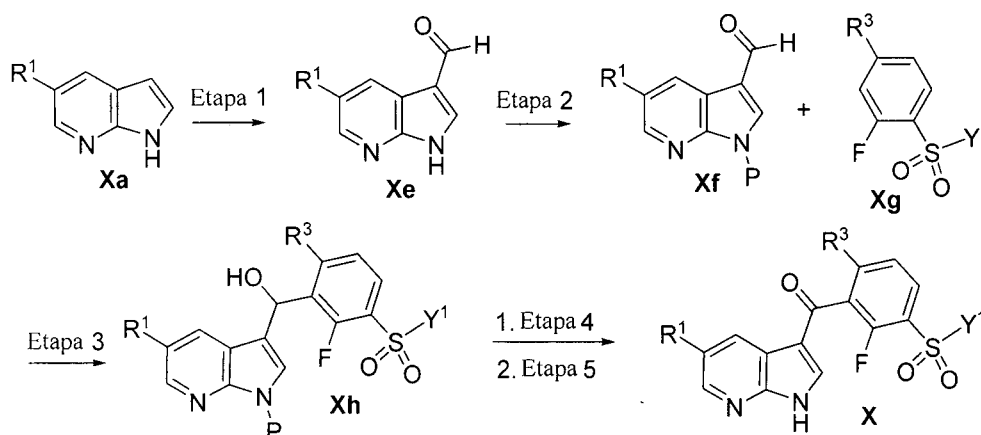
Ejemplo 2. Síntesis de Compuestos de la Fórmula X



Etapas 1 - Síntesis del compuesto de la Fórmula X

[0085] El compuesto de la Fórmula X se sintetiza al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Xa (véase el Ejemplo 1) con un compuesto de la Fórmula Xd (Y es como se define en el Ejemplo 1), por ejemplo, cloruro de benzoilo, en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un solvente inerte (por ejemplo, diclorometano) bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, argón) a temperatura ambiente o con calentamiento hasta reflujo durante 1-18 horas. El compuesto deseado X se aísla por extracción y cromatografía de columna en gel de sílice.

Ejemplo 3. Síntesis de Compuestos de la Fórmula X



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto Xe

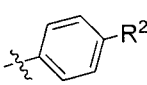
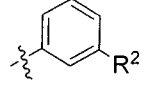
[0086] El compuesto de la Fórmula Xe puede sintetizarse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Xa (véase el Ejemplo 1) con hexamiltetramina y ácido acético en agua con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de enfriar, el compuesto deseado precipita y puede recolectarse por filtración.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de la Fórmula Xf

[0087] El compuesto de la Fórmula Xf, donde P es un grupo protector de nitrógeno, se sintetiza al hacer reaccionar un compuesto Xe con un reactivo apropiado para introducir un grupo protector (por ejemplo, triisopropilsililcloruro) y una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) típicamente a temperatura ambiente durante 8-12 horas. El compuesto deseado se aísla por medios convencionales (por ejemplo, extracción).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de la Fórmula Xh

[0088] El compuesto de la Fórmula Xh se sintetiza al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Xf en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) con un reactivo de organolitio (por ejemplo, fenilitio) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) bajo una atmósfera inerte, enfriado a -78 °C. Un reactivo apropiado de organolitio también puede prepararse al hacer reaccionar compuestos de la

Fórmula Xg, donde Y¹ es , , o -R⁶ () indica punto de unión a la sulfona), donde R², R³ y R⁶ son como se define en el Ejemplo 1, con un reactivo de organolitio (por ejemplo, butilitio) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) bajo una atmósfera inerte, enfriado a -78 °C. La reacción típicamente se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. El compuesto deseado se aísla por medios convencionales (por ejemplo, extracción).

Etapas - 4 - Síntesis de un intermediario del compuesto de la Fórmula X

[0089] Un intermediario del compuesto de la Fórmula X se sintetiza al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Xh con un reactivo apropiado para remover el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de *tetra-n*-butilamonio) en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano). El producto final se aísla por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción).

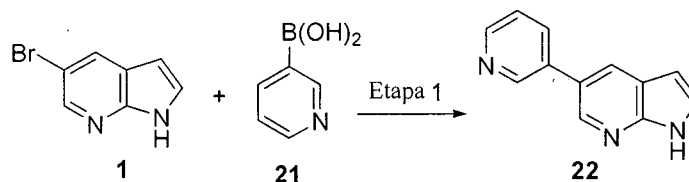
Etapas - 5 - Síntesis del compuesto de la Fórmula X

[0090] El compuesto de la Fórmula X se sintetiza al hacer reaccionar el intermediario de la Etapa 4 con un agente oxidante (por ejemplo, peryodano de Dess-Martin, TEMPO) en un solvente aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano) típicamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. El compuesto deseado se aísla por medios convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice).

Ejemplo 4: Síntesis de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 22.

[0091] 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **22** se sintetizó en una etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **1** como se describe en el Esquema 7.

Esquema 7



Etapas 1 - Preparación de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (22):

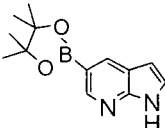
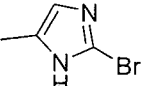
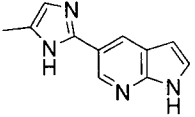
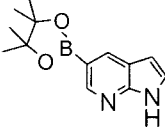
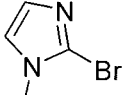
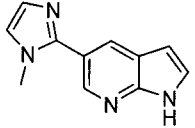
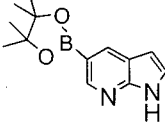
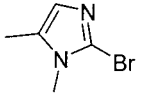
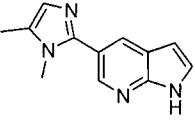
[0092] A 5-bromo-7-azaindol (**1**, 1.00 g, 5.08 mmol) en agua (13.0 ml) y acetonitrilo (36 ml) se agregaron ácido piridina-3-borónico (**21**, 1.0 g, 8.1 mmol), carbonato de potasio (1.79 g, 0.0130 mol) y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50.0 mg, 0.043 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante la noche. La mezcla de 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, y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexano para proporcionar un sólido amarillo claro (**22**, 820 mg, 82%).

MS(ESI)[M+H]⁺ = 196.1.

[0093] Compuestos adicionales se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 7, al sustituir ácido piridina-3-borónico con un ácido borónico apropiado o al sustituir el 5-bromo-7-azaindol con 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y hacerse reaccionar con un haluro de arilo o heteroarilo adecuado (es decir, acoplado con el éster de ácido borónico en el azaindol, y el haluro en el grupo que se acoplará a la posición 5 del azaindol). Los siguientes compuestos se prepararon por este procedimiento:

5-(5-Metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**34**),
 5-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**35**), y
 5-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**59**).

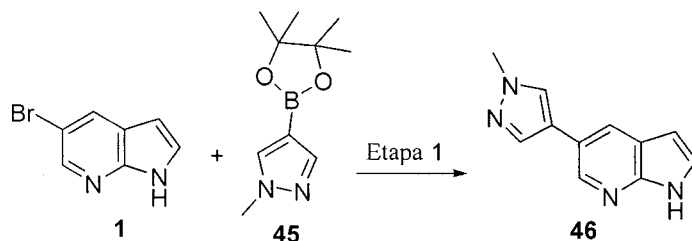
La siguiente tabla indica el material de inicio 5-bromo-7-azaindol o 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (columna 1) y el reactivo apropiado que se acoplará a la posición 5 del azaindol (columna 2) para proporcionar el compuesto resultante (columna 3), con la masa observada dada en la columna 4.

Azaindol de inicio	Reactivo acoplado a la posición 5	Compuesto	MS(ESI) [M+H] ⁺ observada
			199.2
			199.2
			213.2

Ejemplo 5: Síntesis de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **46**.

[0094] 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **46** se sintetizó en una etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12



*Etapa 1 - Preparación de 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**46**):*

[0095] A 5-bromo-7-azaindol (**1**, 1.04 g, 5.28 mmol) en carbonato de potasio 1.00 M en agua (15.8 ml) y tetrahidrofurano (50.0 ml) se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**45**, 1.65 g, 7.92 mmol), Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0.305 mg, 0.26 mmol) y

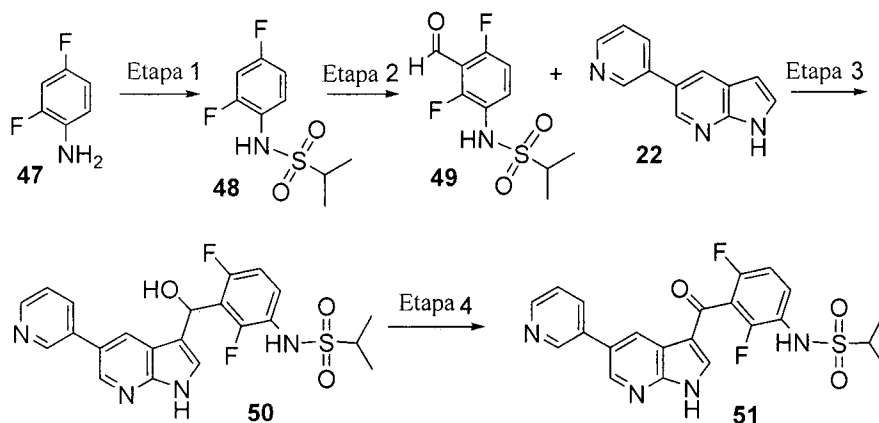
114

yoduro de tetra-n-butilamonio (0.20 g, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexano para proporcionar un sólido amarillo claro (**46**, 670 mg, 64.0%). MS(ESI)[M+H⁺]⁺ = 199.4.

Ejemplo 6: Preparación de [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico **51.**

[0096] [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico **51** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **47** como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13



*Etapa 1 - Preparación de (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**48**):*

[0097] A 2,4-difluoro-fenilamina (**47**, 4.0 ml, 40.0 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregaron piridina (3.37 ml, 42.3 mmol), cloruro de propano-2-sulfonilo (6.00 g, 42.3 mmol) y dimetilaminopiridina (0.20 g, 1.64 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 45 °C durante la noche. 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 purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, con 3% de metanol en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**48**, 8.0 g, 85%). MS(ESI) [M-H⁺]⁺ = 234.0.

*Etapa 2 - Preparación de (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**49**):*

[0098] A (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**48**, 2.35 g, 9.95 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno enfriada con un baño de hielo seco/acetona se agregó 1.60 M de n-butilitio (1.60 M en hexano, 6.53 ml, 10.45 mmol). La reacción se agitó durante 40 minutos, y luego otra porción de n-butilitio (1.60 M en hexano, 6.84 ml, 10.94 mmol). La

reacción se agitó durante 1 hora y se agregó N,N-dimetilformamida (0.92 ml, 11.9 mmol). La reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente durante la noche. 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 purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol 5%) para dar el compuesto (**49**, 1.4 g, 53.4%). MS(ESI) $[M - H]^+ = 263.4$.

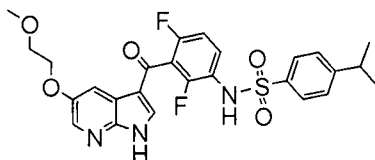
*Etapa 3 - Preparación de {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (**50**):*

[0099] A (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**49**, 220.0 mg, 0.83 mmol) en metanol (15 ml) se agregó 5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridina (**22**, 150.0 mg, 0.77 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 4) e hidróxido de potasio (537.0 mg, 9.6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 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 y se filtró. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto (**50**, 160 mg, 45.3%). En esta etapa, el compuesto en menor escala {2,4-difluoro-3-[metoxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico también se formó y aisló. MS(ESI) $[M + H]^+ = 460.1$.

*Etapa 4 - Preparación de [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico (**51**):*

[0100] A {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (**50**, 40.0 mg, 0.087 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó peryodano de Dess-Martin (48.0 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se vertió en solución de tiosulfato de sodio y carbonato de potasio 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 purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 5% de metanol en cloruro de metileno para dar el compuesto (**51**, 13.4 mg, 33.5%). MS(ESI) $[M + H]^+ = 458.1$.

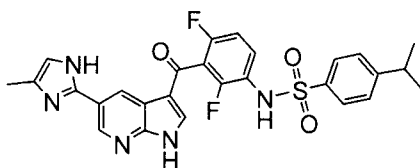
[0101] N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirroló[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida **P-0018**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con

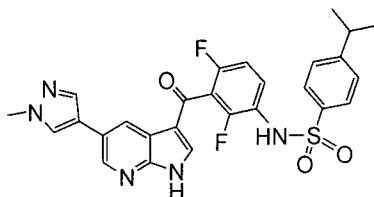
cloruro de 4-isopropil-fenilsulfonilo en la etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **22** con 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **19** en la etapa 3. MS(ESI) $[M - H^+]^- = 530$.

[0102] N-{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida **P-0019**



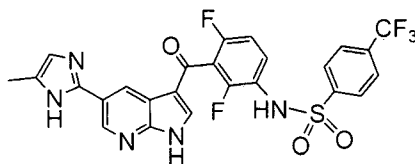
se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de 4-isopropil-fenilsulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **22** con 5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **34** (véase el Ejemplo 4) en la etapa 3. MS(ESI) $[M - H^+]^- = 536$.

[0103] N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida **P-0022**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de 4-isopropil-fenilsulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **22** con 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **46** (véase el Ejemplo 5) en la etapa 3. MS(ESI) $[M - H^+]^- = 536$.

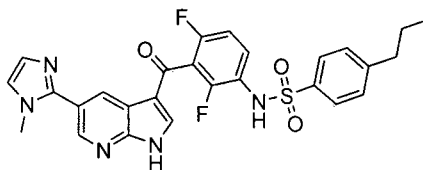
[0104] N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **P-0025**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de 4-trifluorometil-fenilsulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **22** con 5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **34** (véase el Ejemplo 4). MS(ESI) $[M - H^+]^- = 562$.

117

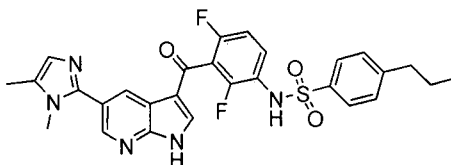
[0105] N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida **P-0026**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de propano sulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina **22** con 5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **35** (véase el Ejemplo 4).

MS(ESI) $[M - H^+]^- = 536.2$.

[0106] N-{3-[5-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida **P-0027**

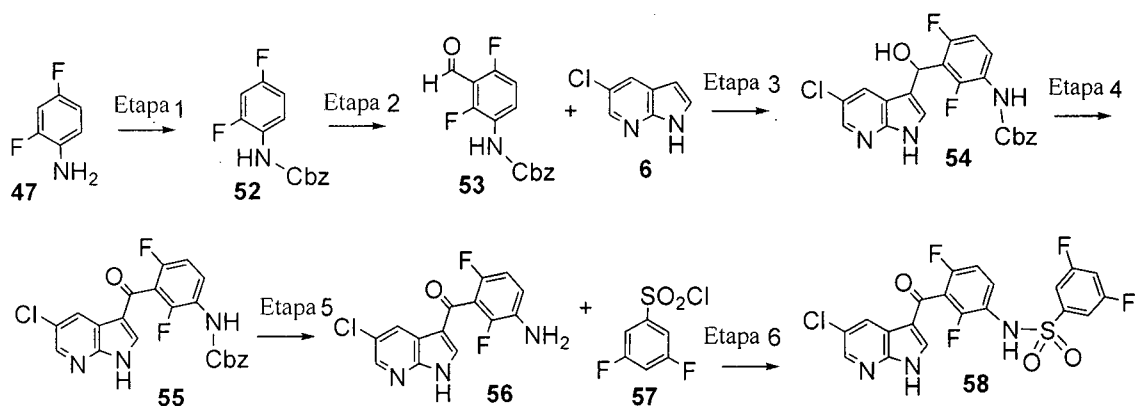


se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de propano sulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina **22** con 5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**59**) (véase el Ejemplo 4). MS(ESI) $[M - H^+]^- = 550.1$.

Ejemplo 7: Síntesis de N-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3,5-difluorobencenosulfonamida **58**

[0107] El compuesto **P-1841** se sintetizó en seis etapas a partir de 2,4-difluoroanilina **47** como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14



Etapa 1 - Preparación de benciléster del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (52):

[0108] A 2,4-difluoroanilina (**47**, 7.0 ml, 0.070 mol) en 100 ml de diclorometano se agregó piridina (11 ml, 0.14 mol) y cloroformato de bencilo (11.9 ml, 0.0834 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiental durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de KHSO₄. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y cristalizó a partir de hexanos para dar el compuesto **52** (15.6 g, 85%).

Etapa 2 - Preparación de benciléster del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (53):

[0109] A un matraz de fondo redondo se agregó benciléster del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**52**, 3.83 g, 14.5 mmol) en tetrahidrofurano (148 ml, 1.82 mol). La solución se refrigeró a - 78 °C y n-butilitio (1.60 M en hexano, 19.1 ml, 30.0 mmol) se agregó durante 30 minutos seguido por la adición de, N,N-dimetilformamida (1.12 ml, 14.5 mol). La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiental y se agitó durante la noche. La mezcla de 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, se concentró y cristalizó a partir de éter para dar el compuesto **53** (3.0 g, 71%).

Etapa 3 - Preparación de benciléster del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (54):

[0110] A un matraz de fondo redondo se agregó 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**6**, 0.524 g, 3.43 mmol) en metanol (5.00 ml, 0.123 mol). Hidróxido de potasio (0.800 g, 14.2 mmol) y benciléster del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (**53**, 1.02 g, 3.5 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto **54** (710 mg, 46%). MS(ESI)[M+H]⁺ = 444.

Etapas 4 - Preparación de benciléster del ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-carbámico (55):

[0111] A un matraz de fondo redondo se agregó benciléster del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (**54**, 1.01 g, 2.28 mmol) en tetrahidrofurano (5.00 ml, 0.0616 mol). Peryodinano de Dess-Martin (1.20 g, 2.89 mmol) se agregó en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiental 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 concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto **55** (914 mg, 91%). MS(ESI)[M+H]⁺ = 442.

Etapas 5 - Preparación de (3-Amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (56):

[0112] Benciléster del ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-carbámico (**55**, 800 mg, 1.81 mmol) se agregó a NaOH 10 M (15.00 ml) 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 para dar el compuesto **56** (450 mg, 81%).

Etapas 6 - Preparación de N-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3,5-difluorobencenosulfonamida (58):

[0113] En un recipiente de reacción para microondas se combinaron (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**56**, 50 mg, 0.16 mmol), cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo (**57**, 103 mg, 0.49 mmol), piridina (0.5 ml, 6.1820 mol) y tetrahidrofurano (3.0 ml). La reacción se calentó en el microondas CEM a 300 watts, 130 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El compuesto (**58**) se aisló usando cromatografía de columna (sílice, hexano:acetato de etilo 70:30) para obtener 36 mg (46%) del compuesto. MS = 482.0.

[0114] Compuestos adicionales se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 14, sustituyendo opcionalmente 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **6** con un azaindol apropiado en la Etapa 3 y/o cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo **57** con un cloruro de sulfonilo apropiado en la Etapa 6. Los siguientes compuestos se prepararon por este procedimiento:

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico (**P-0001**),

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico (**P-0002**),

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (**P-0003**),

Ácido 3-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoyl]-benzoico

(P-0004),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfónico (P-0005),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (P-0006),

4-Butoxi-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (P-0007),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida (P-0008),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-sulfónico (P-0009),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico (P-0010),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida (P-0011),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfónico (P-0013),

4-ter-Butil-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (P-0014),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (P-0015),

N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida (P-0016),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico (P-0017),

3-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida (P-0020),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (P-0021),

N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida (P-0023),

3-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida (P-0024),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-sulfónico (P-0028),

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico (P-0029),

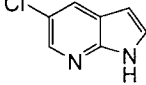
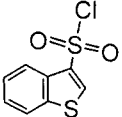
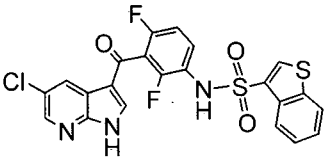
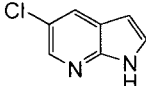
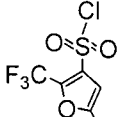
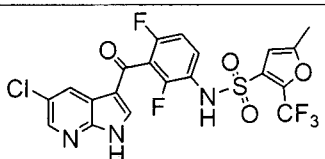
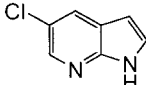
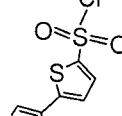
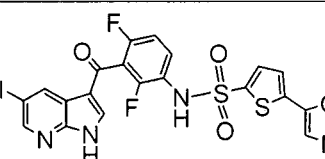
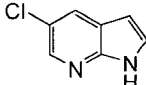
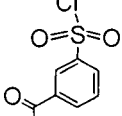
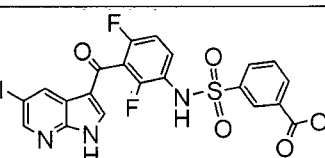
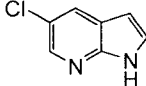
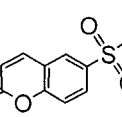
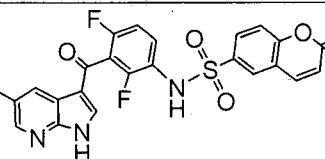
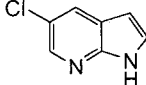
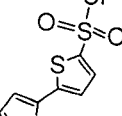
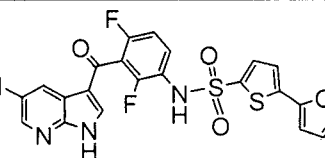
N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0030**),

N-[3-(5-Ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0031**),

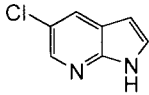
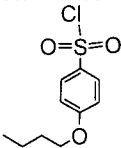
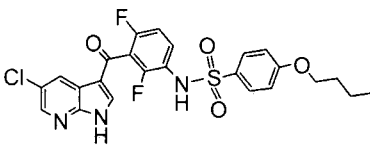
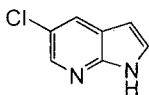
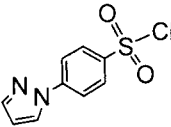
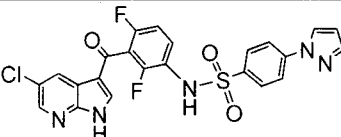
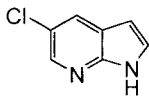
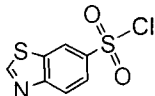
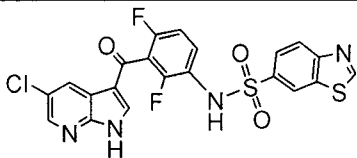
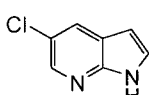
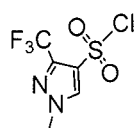
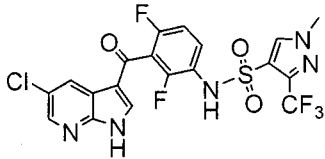
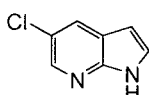
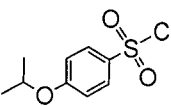
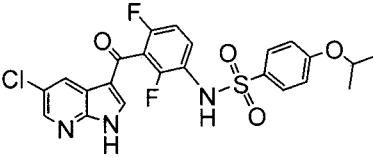
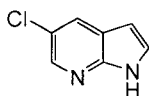
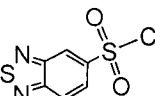
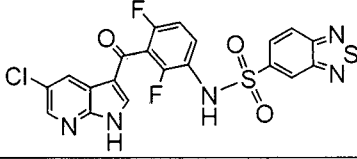
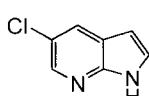
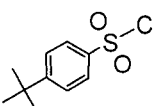
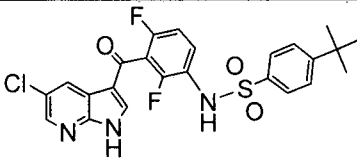
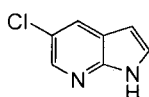
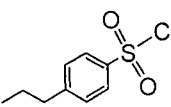
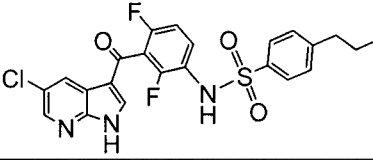
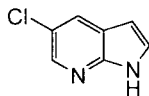
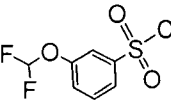
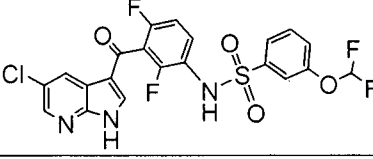
Metiléster del ácido (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoi]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-acrílico (**P-0032**), y

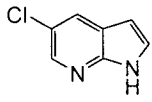
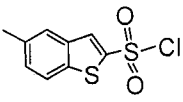
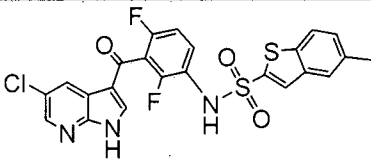
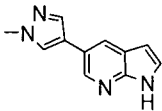
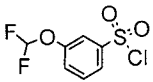
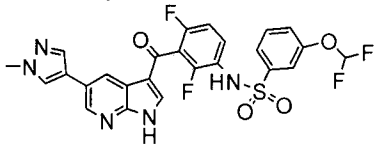
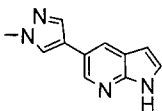
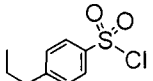
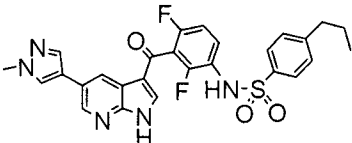
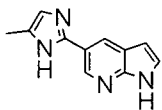
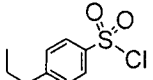
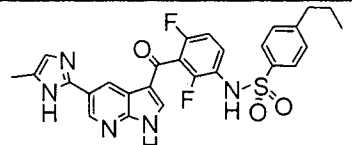
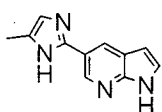
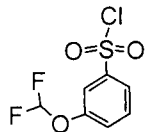
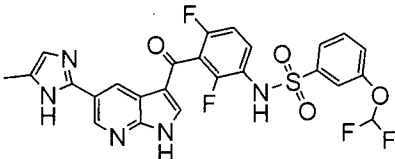
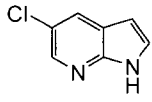
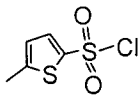
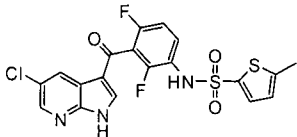
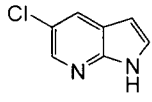
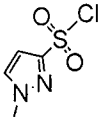
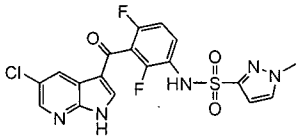
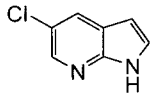
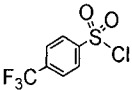
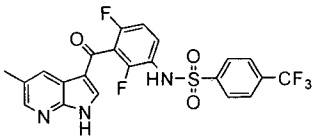
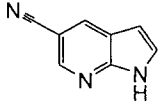
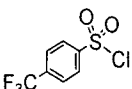
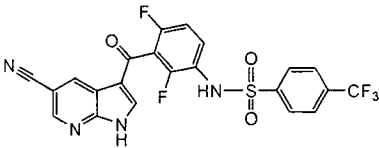
[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-2-sulfónico (**P-0036**).

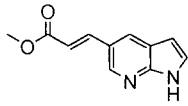
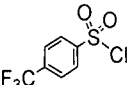
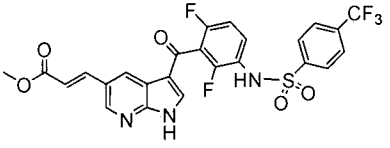
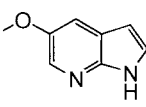
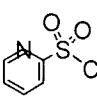
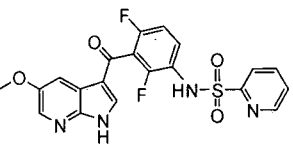
La siguiente tabla indica el azaindol usado en la etapa 3 (columna 2) y el cloruro de sulfonilo usado en la etapa 6 (columna 3) para proporcionar el compuesto objetivo (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, con la masa observada dada en la columna 5.

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0001				503.96
P-0002				
P-0003				520.3
P-0004				491.9
P-0005				515.9
P-0006				521.1

22

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0007				519.9
P-0008				514.3
P-0009				505.1
P-0010				520.3
P-0011				505.9
P-0013				505.9
P-0014				503.9
P-0015				490.3
P-0016				514.3

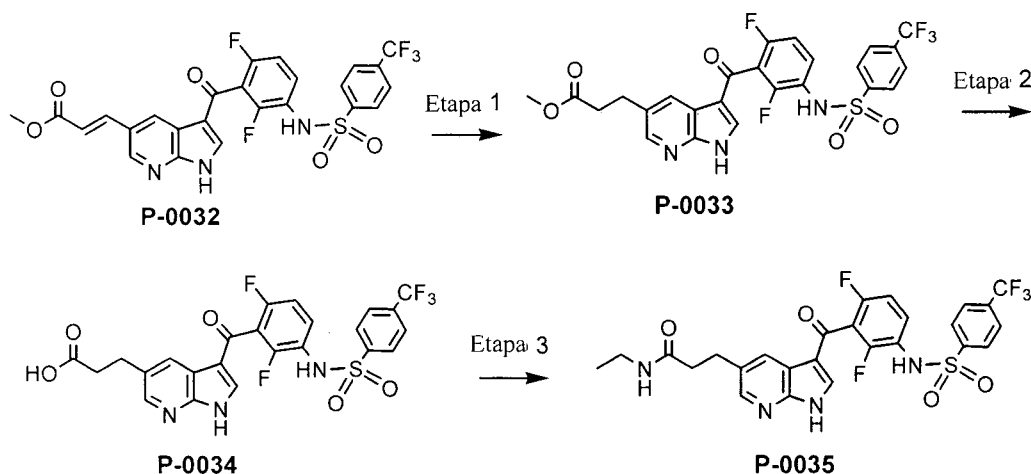
	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0017				517.9
P-0020				560
P-0021				536
P-0023				536
P-0024				560
P-0028				469
P-0029				453
P-0030				496
P-0031				507

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	MS(ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0032				566
P-0036				445

Ejemplo 8: Síntesis de 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-etil-propionamida P-0035.

[0115] 3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-etil-propionamida **P-0035** se sintetizó en tres etapas a partir de metiléster del ácido (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-acrílico **P-0032** como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15



*Etapa 1 -Preparación de metiléster del ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0033**):*

[0116] A metiléster del ácido (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-acrílico (**P-0032**, 229 mg, 0.41 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 7) se agregó metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución se

desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, seguido por la adición de Pd/C (10% en peso, 30 mg). La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de remover el Pd/C y los productos volátiles, el residuo se purificó a través de un tapón rápido de sílice eluido con acetato de etilo. El solvente se removió para proporcionar un sólido blanquecino (**P-0033**, 222 mg, 96%). MS (ESI) $[M+H]^+=568.3$.

*Etapa 2 - Preparación de ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0034**):*

[0117] A metiléster del ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0033**, 215 mg, 0.38 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó solución de hidróxido de litio 1 N (15 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas, luego se acidificó a pH~1-2 con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar un sólido blanquecino (**P-0034**, 202 mg, 96%). MS (ESI) $[M+H]^+=554.0$.

*Etapa 3 - Preparación de 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N-etil-propionamida (**P-0035**):*

[0118] A ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico (**P-0034**, 42 mg, 0.076 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó una solución 2.0 M de etilamina en tetrahidrofurano (110 µL, 0.23 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (29 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía de columna en gel de sílice (metanol/diclorometano), con los solventes de elución removidos mediante liofilización para proporcionar un sólido blanco esponjoso (**P-0035**, 13 mg, 30%). MS (ESI) $[M+H]^+=581.0$.

Ejemplo 9: Ensayos de Actividad Cinasa

[0119] Los ensayos para la actividad de B-Raf, B-Raf V600E, B-Raf V600E/T529I o c-Raf-1 se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente de EU Número de serie 11/473,347 (véase también, publicación PCT WO2007002433), cuya descripción se incorpora por esto para referencia en su totalidad.

[0120] Compuestos representativos seleccionados por al menos uno de los métodos descritos en la Solicitud de Patente de EU Número de serie 11/473,347, o por métodos similares, que tienen IC₅₀ de menos de 10 µM bajo las condiciones de prueba empleadas, se muestran en las tablas 1a (B-Raf), 1b (B-Raf V600E), 1c (B-Raf V600E/T529I), y 1d (c-Raf-1).

Tabla 1a. Compuestos representativos con actividad hacia cinasa B-Raf con $IC_{50} \leq 10 \mu M$ bajo las condiciones de prueba empleadas.

B-Raf	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0011, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036
-------	--

Tabla 1b. Compuestos representativos con actividad hacia cinasa B-Raf V600E con $IC_{50} \leq 10 \mu M$ bajo las condiciones de prueba empleadas.

B-Raf V600E	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035
-------------	--

Tabla 1c. Compuestos representativos con actividad hacia cinasa B-Raf V600E/T529I con $IC_{50} \leq 10 \mu M$ bajo las condiciones de prueba empleadas.

B-Raf V600E T529I	P-0003, P-0005, P-0006
-------------------	------------------------

Tabla 1d. Compuestos representativos con actividad hacia cinasa c-Raf-1 con $IC_{50} \leq 10 \mu M$ bajo las condiciones de prueba empleadas.

c-Raf-1:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0011, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0025, P-0030, P-0031
----------	--

Ejemplo 10: Eficacia de los Compuestos en Combinación con Agentes Quimioterapéuticos Estándar de Atención Médica en cuatro líneas celulares de cáncer humano.

[0121] Los compuestos de la invención, tales como los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, en combinación con un agente quimioterapéutico estándar, tales como 5-fluorouracilo, carboplatina, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatina, paclitaxel, SN-38, temozolomida, o vinblastina, pueden valorarse para su efectividad para eliminar células tumorales humanas. Las líneas celulares tumorales humanas, tales como A-375 (melanoma maligno), SK-MEL-2 (melanoma maligno, metástasis en piel), COLO 205 (adenocarcinoma colorectal, metástasis por ascitis) o SW-620 (adenocarcinoma colorectal, metástasis de linfonodos) pueden ser tratado con un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III solo, o en combinación con uno de los agentes quimioterapéuticos mencionados anteriormente.

[0122] Las células tumorales se hacen crecer como una monocapa a 37 °C en una atmósfera humidificada (5% de CO₂, 95% de aire). Las células se hacen crecer en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo, RPMI 1640 (Ref BE12-702F, Cambrex, Verviers, Bélgica) que contiene 2 mM de L-glutamina y complementado con 10% de suero fetal bovino (Ref DE14-801E, Cambrex). Para uso experimental, las células tumorales se desprenden del matraz de cultivo por un tratamiento de 5 minutos con tripsina-verseno (Ref 02-007E, Cambrex), diluido en medio de Hanks sin calcio o magnesio (Ref BE10-543F, Cambrex). El tratamiento con tripsina se neutraliza por la adición de medio de cultivo. Las células se cuentan en un hemocitómetro y su viabilidad se valora por exclusión de azul de tripan al 0.25%.

[0123] Las líneas celulares se verifican para contaminación por mycoplasmas con el equipo de ensayo Mycotect (Ref 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia) de conformidad con las instrucciones del fabricante. La prueba de mycoplasmas se analiza a partir de los sobrenadantes del cultivo de las líneas celulares y se compara con controles negativos y positivos.

[0124] Las células tumorales (10,000 *por* pozo) se colocan en placas de microtitulación de fondo plano de 96 pozos (Ref 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, Francia) y se incuban a 37 °C durante 24 horas antes del tratamiento en 100 µl de medio de cultivo sin fármacos complementado con 10% de FBS. Con el fin de valorar la IC₅₀ de cada compuesto que se usará para cada línea celular, las células tumorales se incuban en un volumen final de 200 µl de RPMI 1640 complementado con 10% de FBS y que contiene un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, o uno de 5-fluorouracilo, carboplatina, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatina, paclitaxel, SN-38, temozolomida, o vinblastina. Los compuestos se prueban en un intervalo adecuado de concentraciones, tales como 10⁻⁸ a 10⁻³ M para un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, 5-fluorouracilo, dacarbazina o gefitinib, 10⁻⁹ a 10⁻⁴ M para carboplatina, oxaliplatina, o temozolomida, 10⁻¹¹ a 10⁻⁶ M para paclitaxel o SN-38, y 10⁻¹⁵ a 10⁻¹⁰ M para vinblastina. Los compuestos de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III se disuelven en DMSO y se diluyen con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. 5-fluorouracilo (50 mg/ml, Dakota Pharm, LePlessis Robinson, Francia), carboplatina (10 mg/ml, Aguetant, Lyon, Francia), y paclitaxel (6 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, Francia), se diluyen con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. Dacarbazina (Sigma, Saint Quentin Fallavier, Francia) y vinblastina (Lilly Francia S.A., Saint Cloud, Francia) se disuelven en NaCl 0.9% y se diluyen con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. Gefitinib se disuelve en una solución mixta de RPMI 1640 y DMSO y se diluye con medio de cultivo a las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de 0.1% v/v). SN-38 (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) se disuelve en DMSO y se diluye con medio de cultivo a las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de 0.1% v/v). Temozolomida (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) se disuelve en agua para inyección y se diluye con medio de cultivo a las concentraciones deseadas. Las células se

incubación durante 96 horas en presencia de las sustancias de prueba a 37 °C bajo 5% de CO₂. Al final de los tratamientos, la actividad citotóxica se evalúa por un ensayo MTT.

[0125] Para el ensayo MTT, al final del tratamiento de células, 20 µl de una solución de 5 mg/ml de reactivo de tetrazolio filtrado en 0.22 µm (MTT, Ref M2128, Sigma) en Solución Salina Regulada de Fosfatos (PBS, Ref BE17-517Q, Cambrex), se agrega en cada pozo. Las placas de cultivo se incuban durante 2 h a 37 °C. El sobrenadante resultante se remueve y los cristales de formazán se disuelven con 200 µl de DMSO *por* pozo. La absorbancia (OD) se mide a 570 nm en cada pozo usando un contador multietiquetado VICTOR³™ 1420 (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, Francia).

[0126] La IC₅₀ para cada compuesto en cada línea celular se determina a partir de las mediciones con OD de cada muestra. La inhibición de la respuesta a la dosis de la proliferación celular se expresa como:

$$IC = (OD \text{ de las células expuestas al fármaco} / OD \text{ de los pozos sin fármaco}) \times 100.$$

La media de múltiples mediciones para cada concentración se grafica vs. la concentración de fármaco. Las curvas dosis-respuesta se grafican usando XLFit 3 (IDBS, Reino Unido). Los valores de determinación de IC₅₀ (concentración de fármaco para obtener 50% de inhibición de la proliferación celular) se calculan usando el XLFit 3 a partir de curvas semilogarítmicas. El valor de IC₅₀ determinado para cada compuesto en cada línea celular se usa para determinar la concentración de un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, y del quimioterapéutico estándar que se usará en combinación.

[0127] Las células se tratan con una combinación de cinco concentraciones de un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III y cinco concentraciones de uno de 5-fluorouracilo, carboplatina, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatina, paclitaxel, SN-38, temozolomida, o vinblastina, con base en los resultados de IC₅₀. Los compuestos y células se tratan por la determinación de IC₅₀ descrita anteriormente y se prueban por el ensayo MTT.

[0128] Los resultados se valoran para determinar si la combinación es sinérgica o antagonista. Las interacciones de compuestos se calculan por el análisis de efectos de múltiples fármacos y se realizan por el principio de ecuaciones medias de acuerdo con la metodología descrita por Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul. 1984, **22**: 27-55).

[0129] El índice de combinación (CI) se calculará por la ecuación de Chou *et al.* (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 toma en cuenta la potencia (D_m o IC₅₀) y la forma de la curva dosis-efecto (el valor m). La ecuación general para el CI de los dos compuestos se da por:

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

donde:

$(D_x)_1$ y $(D_x)_2$ en los denominadores son las dosis (o concentraciones) para el compuesto 1 y compuesto 2 solo 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 x% (iso-efectiva). $CI < 1$, $= 1$, $y > 1$ indican sinergismo, efecto aditivo y antagonismo, respectivamente.

[0130] Las $(D_x)_1$ y $(D_x)_2$ pueden calcularse a partir de la ecuación de los efectos de la mediana de

Chou *et al.* (J. Natl. Cancer Inst. 1994, **86**: 1517-24):

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

donde:

D_m es la dosis de efecto de la mediana que se obtiene a partir del antilogaritmo de intersección de la x de la gráfica de efectos de la mediana, $x = \log(D)$ versus $y = \log\{f_a/(1 - f_a)\}$, o $D_m = 10^{-(\text{intersección de } y)/m}$; y m es la pendiente de la gráfica de efectos de la mediana y f_a es la fracción de células afectadas por el tratamiento.

Cada CI se calculará con el software CalcuSyn (Biosoft, RU) a partir de la fracción afectada media en cada concentración de *relación* de fármaco.

[0131] Ejemplos adicionales de ciertos métodos contemplados por la presente invención pueden encontrarse en las siguientes solicitudes: Publ. de Patente de E.U. No. 2006/058339, Solicitud No. de Ser. 11/154,287; Publ. de Patente de E.U. No. 2006/058340, Solicitud No. de Ser. 11/154,988; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/682,076, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/682,058, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/682,063, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/682,051, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/682,042, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/692,750, presentada el 22 de junio de 2005; y Solicitud Prov. de E.U. No. 60/692,960, presentada el 22 de junio de 2005; Solicitud Prov. de E.U. No. 60/731,528, presentada el 28 de octubre de 2005, Solicitud de Patente de E.U. No. 11/435,381, presentada el 16 de mayo de 2006, y Solicitud de Patente de E.U. No. 11/473,347, presentada el 21 de junio de 2006, cada una de las cuales se incorpora por esto para referencia en este documento en sus totalidades incluyendo todas las especificaciones, figuras, y tablas, y para todo propósito.

[0132] Todas las patentes y otras referencias citadas en la especificación son indicativas del nivel de

experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece la invención, y se incorporan para referencia en sus totalidades, incluyendo cualesquier tablas y figuras, en la misma magnitud como si cada referencia se hubiera incorporado para referencia en su totalidad individualmente.

[0133] Un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que la presente invención se adapta bien para obtener los fines y ventajas mencionadas, así como aquellas inherentes en la misma. Los métodos, variaciones, y composiciones descritas en este documento como representativas actualmente de las modalidades preferidas son ejemplares y no se pretenden como limitaciones en el alcance de la invención. Los cambios en la misma y otros usos se les ocurrirán a los expertos en la técnica, los cuales se abarcan dentro del espíritu de la invención y se definen por el alcance de las reivindicaciones.

[0134] Será fácilmente aparente para un experto en la técnica que sustituciones y modificaciones variables pueden hacerse a la invención dada a conocer en este documento sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Por ejemplo, pueden hacerse variaciones a las condiciones de cristalización o co-cristalización para las proteínas Ret y Ret sustituta y/o pueden usarse diversas secuencias de dominio cinasa. De esta manera, tales modalidades adicionales se encuentran dentro del alcance de la presente invención y las siguientes reivindicaciones.

[0135] La invención descrita de manera ilustrativa en este documento puede practicarse en forma adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se den a conocer específicamente en este documento. De esta manera, por ejemplo, en cada caso en este documento, cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente de” y “que consiste de” puede reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. De esta manera, para una modalidad de la invención usando uno de los términos, la invención también incluye otra modalidad en donde uno de estos términos se reemplaza con otro de estos términos. En cada modalidad, los términos tienen su significado establecido. De esta manera, por ejemplo, una modalidad puede abarcar un método “que comprende” una serie de etapas, otra modalidad podría abarcar un método “que consiste esencialmente de” las mismas etapas, y una tercera modalidad podría abarcar un método “que consiste de” las mismas etapas. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención que en el uso de tales términos y expresiones se excluya ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que diversas modificaciones son posibles dentro del alcance de la invención reclamada. De esta manera, debe entenderse que, aunque la presente invención se ha dado a conocer específicamente por modalidades preferidas y características opcionales, la modificación y variación de los conceptos en este documento dado a conocer pueden reordenarse por los expertos en la técnica, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de esta invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

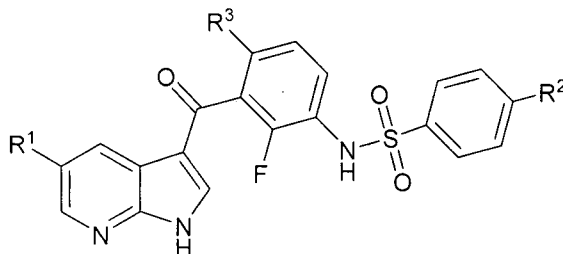
[0136] Además, donde las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush u otra agrupación de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en consecuencia en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush u otro grupo.

[0137] También, a menos que se indique lo contrario, donde se proporcionan diversos valores numéricos para las modalidades, se describen modalidades adicionales al tomar cualesquier 2 valores diferentes como los puntos finales de un intervalo. Tales intervalos también están dentro del alcance de la invención descrita.

[0138] De esta manera, las modalidades adicionales se encuentran dentro del alcance de la invención y dentro de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química de la Fórmula I,



todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OH, -NH₂, C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R¹, o como sustituyentes de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R² se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OR⁷, -NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R², o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

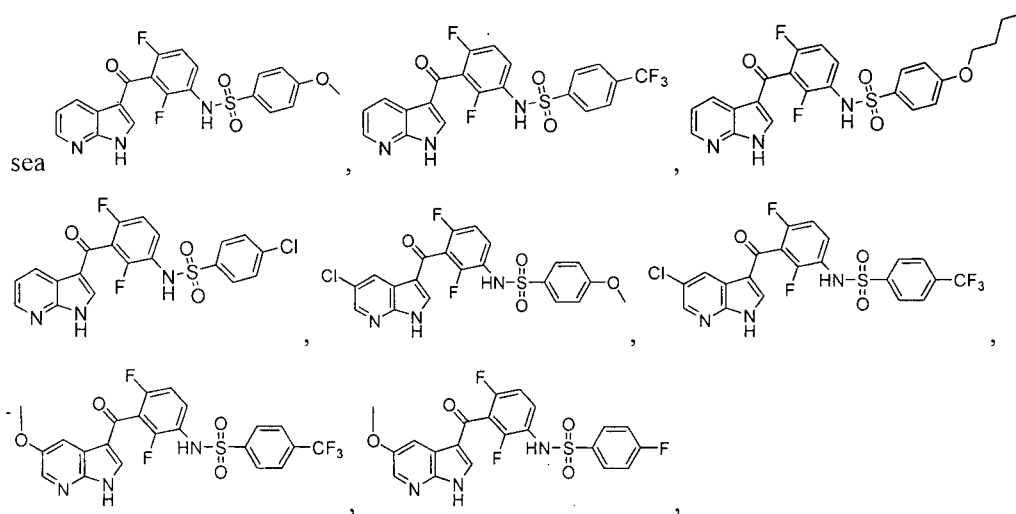
de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

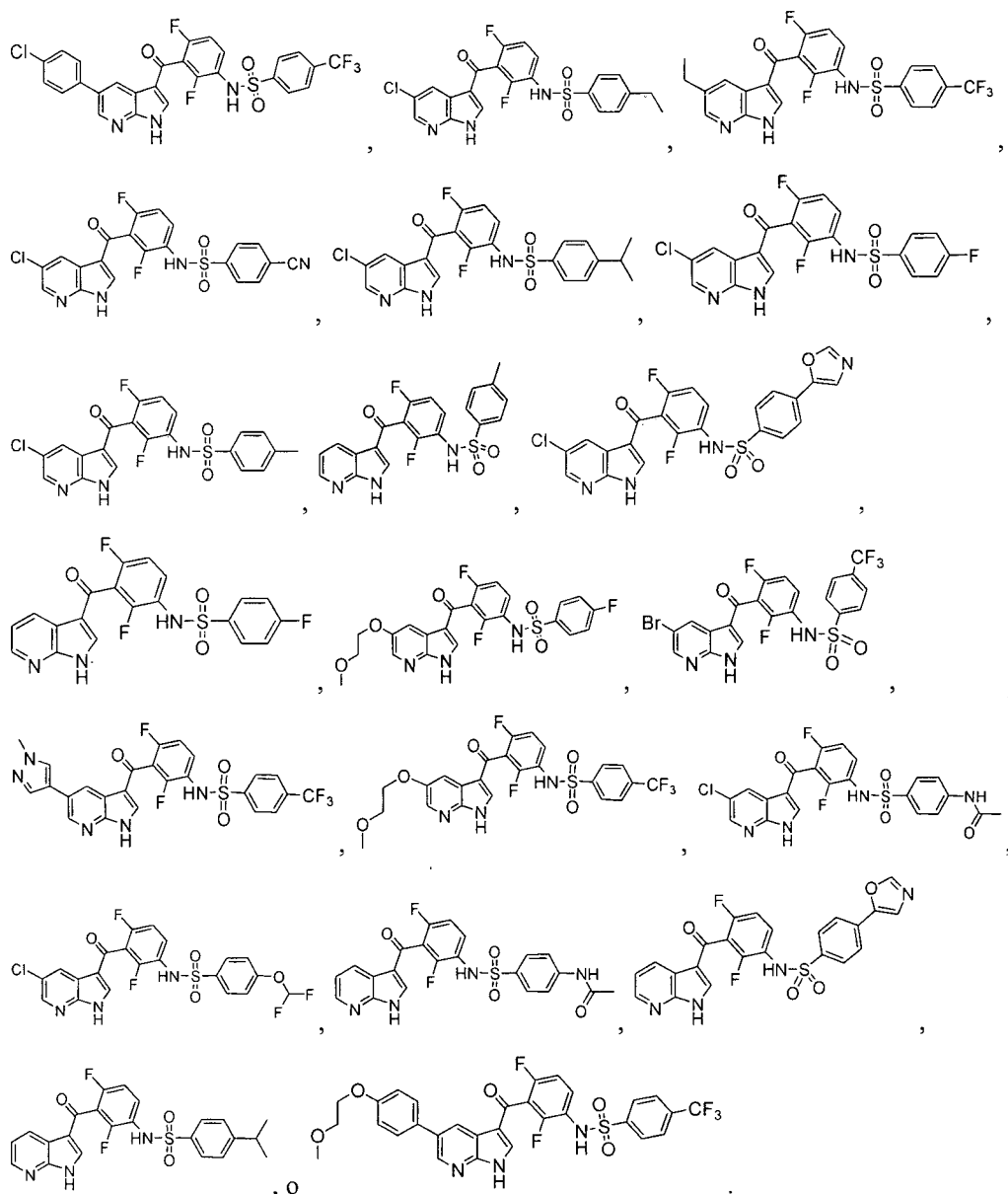
R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor y cloro;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R⁸ en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -CN, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, siempre y cuando, sin embargo, el compuesto no





2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^1 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y

R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^2 , o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino.

3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, en donde:

R^1 es hidrógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, y

R^2 es $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-\text{NR}^8\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$.

4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, en donde:

R^1 es hidrógeno, $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alcoxi C_{2-6} sustituido con alcoxi inferior, arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y

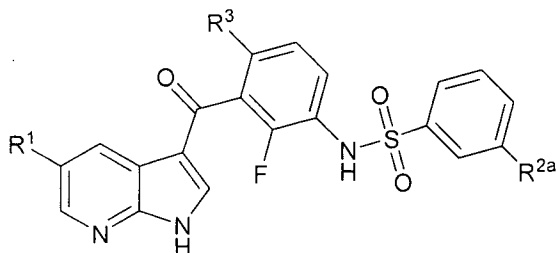
R^2 es $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

4-Butoxi-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida,
 N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida,
 4-ter-Butil-N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida,
 N-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida,
 4-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida,
 N-{3-[5-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida,
 N-[2,4-Difluoro-3-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 N-[3-(5-Ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 Metiléster del ácido (E)-3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-acrílico,
 Metiléster del ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico,

Ácido 3-{3-[2,6-difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-propiónico,
 3-{3-[2,6-Difluoro-3-(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-
 N-etil-propionamida; y
 todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

6. Un compuesto que tiene la estructura química de la Fórmula II,



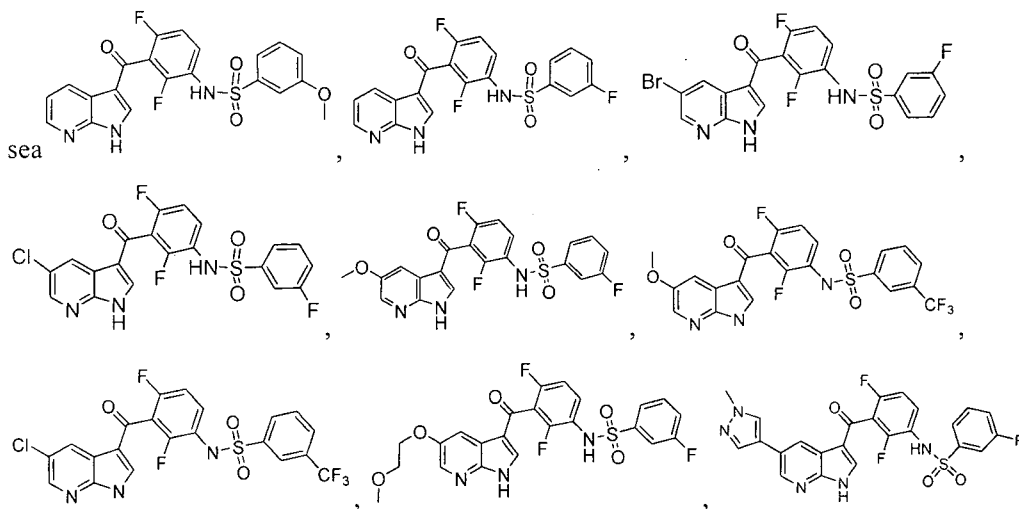
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

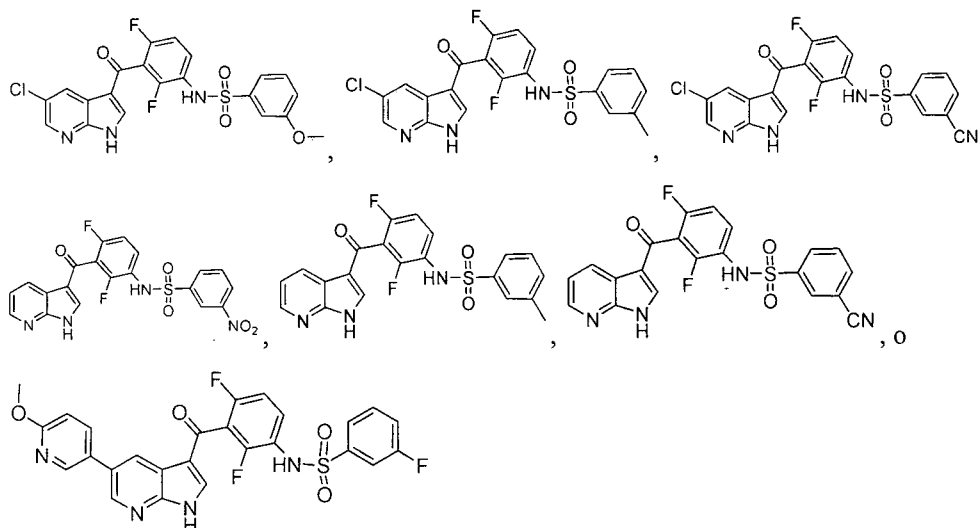
en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OH, -NH₂, C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R¹, o como sustituyentes de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OR⁷, -NR⁸R⁷,

- cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^{2a} , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor y cloro;
- R^7 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^7 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;
- R^8 en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y
- R^9 en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -CN, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, siempre y cuando, sin embargo, el compuesto no





7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^1 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste de -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^{2a} , o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -

$C(O)NH_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino.

8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 7, en donde:

R^1 es hidrógeno, $-CN$, $-NR^8R^7$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ y $-S(O)_2R^7$, y

R^{2a} es $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ o $-S(O)_2R^7$.

9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 8, en donde:

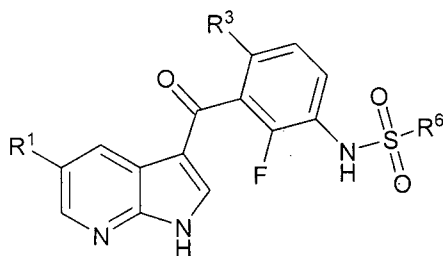
R^1 es hidrógeno, $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alcoxi C_{2-6} sustituido con alcoxi inferior, arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y

R^{2a} es $-CN$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

10. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

Ácido 3-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoyl]-benzoico, N-[3-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida, 3-Difluorometoxi-N-{2,4-difluoro-3-[5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-bencenosulfonamida; y todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

11. Un compuesto que tiene la estructura química de la Fórmula III,



todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OH, -NH₂, C(O)OH, -C(O)NH₂, -OR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^1 , o como sustituyentes de alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor y cloro;

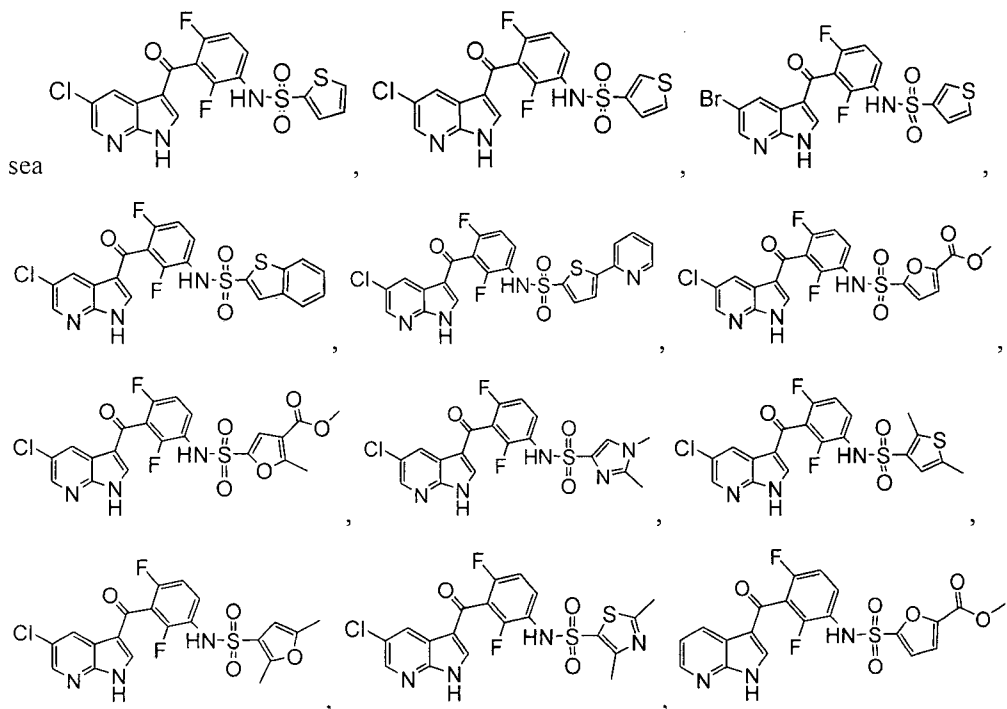
R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(S)NR⁸R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(S)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)NH₂, -NR⁸C(O)NR⁸R⁷, -NR⁸C(S)NH₂, -NR⁸C(S)NR⁸R⁷, -NR⁸S(O)₂NH₂, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, y -S(O)₂R⁷, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, -OR⁷, -NR⁸R⁷, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como sustituyente de R^6 , o como sustituyente de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -

$\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R^7 , o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino;

R^8 en cada caso es independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R^9 en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-\text{CN}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, siempre y cuando, sin embargo, el compuesto no



R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -C(O)NR⁸R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo inferior se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, mono-alquilamino, di-alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo como R¹, o como sustituyentes de alquilo inferior, se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, y cicloalquilamino; y

DLMR 329323.5

13. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 12, en donde:

R^1 es hidrógeno, -CN, $-NR^8R^7$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ y $-S(O)_2R^7$, y

R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, $-NR^8R^7$, $-OR^7$ o $-S(O)_2R^7$.

14. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 13, en donde:

R^1 es hidrógeno, -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alcoxi C_{2-6} sustituido con alcoxi inferior, arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, di-alquilamino, y cicloalquilamino, y

R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de -CN, flúor, cloro, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, di-alquilamino, o cicloalquilamino.

15. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 11, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-oxazol-5-iltiofeno-2-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico,

[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfónico,
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico,
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-sulfónico,
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico,
 [2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piridina-2-sulfónico; y
 todas las sales, profármacos, tautómeros, e isómeros de los mismos.

16. Una composición que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones **1-15**.

17. Un método para tratar un sujeto que sufre o está en riesgo de una enfermedad o padecimiento mediado por A-Raf, mediado por B-Raf y/o mediado por c-Raf-1, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones **1-15** o una composición de conformidad con la Reivindicación **16**.

18. El método de conformidad con la Reivindicación **17**, en donde el compuesto o composición se aprueba para su administración a un humano.

19. El método de conformidad con la Reivindicación **18**, en donde la enfermedad o padecimiento se selecciona del grupo que consiste de demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, melanoma, glioma, sarcoma, cáncer de colon, pulmón, mama, páncreas, tiroides, ovario, hígado, o riñón, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas, feocromocitoma, linfoma, neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, migraña, insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis, aterosclerosis, lesión por reperfusión, psoriasis, artritis, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades por inmunodeficiencias, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata, obesidad, infección por *Helicobacter pylori*, infección por *Hepatitis*, infección por virus de *Influenza*, fiebre, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo, anomalías

del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas, sarcopenia, distrofia muscular, enfermedades de neuronas motoras, miopatías inflamatorias, enfermedades de la placa neuromuscular, miopatías debido a anormalidades endócrinas, enfermedades de nervios periféricos, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, parálisis periódica y enfermedades metabólicas de músculo.

20. Un equipo que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones **1-15** o una composición de conformidad con la Reivindicación **16**.

21. El equipo de conformidad con la Reivindicación 20, en donde el compuesto o composición se aprueba para una indicación médica seleccionada del grupo que consiste de demencia vascular, lesión en cabeza, lesión de médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, melanoma, glioma, sarcoma, cáncer de colon, pulmón, mama, páncreas, tiroides, ovario, hígado, o riñón, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas, feocromocitoma, linfoma, neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer, migraña, insuficiencia cardíaca, apoplejía isquémica, hipertrofia cardíaca, trombosis, aterosclerosis, lesión por reperfusión, psoriasis, artritis, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades por inmunodeficiencias, rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad injerto versus huésped, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata, obesidad, infección por *Helicobacter pylori*, infección por *Hepatitis*, infección por virus de *Influenza*, fiebre, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome LEOPARD, síndrome cardio-faciocutáneo, anormalidades del síndrome de crestas neurales que ocasionan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, cabello y endócrinas, sarcopenia, distrofia muscular, enfermedades de neuronas motoras, miopatías inflamatorias, enfermedades de la placa neuromuscular, miopatías debido a anormalidades endócrinas, enfermedades de nervios periféricos, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, parálisis periódica y enfermedades metabólicas de músculo.

RESUMEN

Se describen compuestos activos sobre proteína cinasas, así como métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades y padecimientos asociados con actividad aberrante de proteína cinasas.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
POLEY & LARDNER LLP
Attn: Warburg, Richard
11250 El Camino Real, Suite 200
San Diego, CA 92136
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 04/06/2008	
Applicant's or agent's file reference 039363-3550	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/088237	International filing date (day/month/year) 19/12/2007
Applicant PLEXIXIKON, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chantal Gottar
--	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before International publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 039363-3550	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/088237	International filing date (day/month/year) 19/12/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/12/2006
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 3 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 43.6bis(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] PYRIDINE DERIVATIVES AS KINASE MODULATORS

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

157

International application No
PCT/US2007/088237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2007/002433 A (PLEXXIKON, INC.) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1-38	1-24
P,Y	WO 2007/002325 A (PLEXXIKON, LTD.) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1-31	1-24
Y	WO 2006/009755 A (PLEXXIKON, INC.) 26 January 2006 (2006-01-26) claims 1-9	1-24
Y	WO 2006/015123 A (SGX PHARMACEUTICALS, INC.) 9 February 2006 (2006-02-09) claims 1-73	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2008

Date of mailing of the international search report

04/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Herz, Claus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002433 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		WO 2007002325 A1	04-01-2007
WO 2007002325 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
WO 2006009755 A	26-01-2006	AU 2005265017 A1	26-01-2006
		CA 2570817 A1	26-01-2006
		EP 1755597 A2	28-02-2007
		JP 2008503473 T	07-02-2008
		US 2006058339 A1	16-03-2006
		WO 2006009797 A1	26-01-2006
WO 2006015123 A	09-02-2006	AU 2005269386 A1	09-02-2006
		BR PI0513916 A	20-05-2008
		CA 2573362 A1	09-02-2006
		EP 1781654 A1	09-05-2007
		JP 2008508303 T	21-03-2008
		KR 20070053237 A	23-05-2007

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2007/088237	International filing date (day/month/year) 19.12.2007	Priority date (day/month/year) 21.12.2006
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P35/00

Applicant
PLEXXIKON, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Herz, Claus

Telephone No. +49 89 2399-8275



154

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US2007/088237

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

155
International application No.
PCT/US2007/088237

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-21</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/088237

1. The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this written opinion. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct documents WO2007/002325 and WO2007/002433 cited in the International Search Report (ISER) could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33 PCT.

2. Due to the specific disclaimers present in Claim 1 the claimed subject-matter is considered to be novel vis-à-vis the prior art as represented by the documents cited in the ISER.

3. With regard to the presence of inventive step reference is made to the documents classified "Y" in the ISER wherein similar pyrrolopyridines possessing kinase modulating activity light have been disclosed. Substituents therein are the same as or similar to those given in the present application.

Taking into account these facts the man skilled in the art would have to expect the kinase modulating activity without affecting their fundamental capabilities when modifying the substituents of the groups of compounds disclosed in the state of the art. Thus representing only predictable effects the compounds claimed are considered to be obvious.

Consequently, at present, Claims 1 to 21 are lacking inventive step under Article 33 (3) PCT. Accordingly it is to be demonstrated wherein the inventive step lies in the compounds claimed, e.g. by showing a significant improvement in the property relevant to the solution of the stated problem. If it is chosen to give evidence using comparative tests, these must be carried out in respect of the closest state of the art.

4. Claims 17-19 are directed to a therapeutical method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claim.

5. The use of the terms "optionally substituted; lower; alkyl; alkenyl; alkynyl; hetero; aryl" and their compositions throughout the claims without further definitive qualification therein renders these claims obscure in scope in that it does not indicate any specific substituents. Therefore it is not clear whether the compounds implied fall within the scope of the claims of the present application and/or constitute a solution to the problem underlying the application. As chemical species can be precisely defined by the identity and number of atoms involved (cf. the definitions given on pages 24-29) the incorporation of the specific substituents given in the specification is therefore necessary (Articles 6, 33 (3) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2007/088237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2007/002433 A (PLEXXIKON, INC.) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1-38	1-24
P, Y	WO 2007/002325 A (PLEXXIKON, LTD.) 4 January 2007 (2007-01-04) claims 1-31	1-24
Y	WO 2006/009755 A (PLEXXIKON, INC.) 26 January 2006 (2006-01-26) claims 1-9	1-24
Y	WO 2006/015123 A (SGX PHARMACEUTICALS, INC.) 9 February 2006 (2006-02-09) claims 1-73	1-21

☐ 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

I 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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2008

Date of mailing of the international search report

04/06/2008

Name and mailing address of the ISA*

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, Claus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/088237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002433 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		WO 2007002325 A1	04-01-2007
WO 2007002325 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
WO 2006009755 A	26-01-2006	AU 2005265017 A1	26-01-2006
		CA 2570817 A1	26-01-2006
		EP 1755597 A2	28-02-2007
		JP 2008503473 T	07-02-2008
		US 2006058339 A1	16-03-2006
		WO 2006009797 A1	26-01-2006
WO 2006015123 A	09-02-2006	AU 2005269386 A1	09-02-2006
		BR PI0513916 A	20-05-2008
		CA 2573362 A1	09-02-2006
		EP 1781654 A1	09-05-2007
		JP 2008508303 T	21-03-2008
		KR 20070053237 A	23-05-2007

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PLEXXIKON, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 62881
	Solicitud internacional	pct/us2007/088237
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9249

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 AGO. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

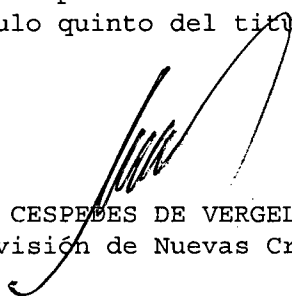
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PLEXXIKON, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 62881
	Solicitud internacional	pct/us2007/088237
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9250

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

74 AGO. 2009