



Organización y
Digitalización CS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

BT

1/2

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

oka

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

09-53035

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIBIDORES DE CINASA MAPK/ERK.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/12

71. SOLICITANTE

TAKEEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

DOMICILIO

OSAKA-SHI, OSAKA, JAPON.

74. APODERADO

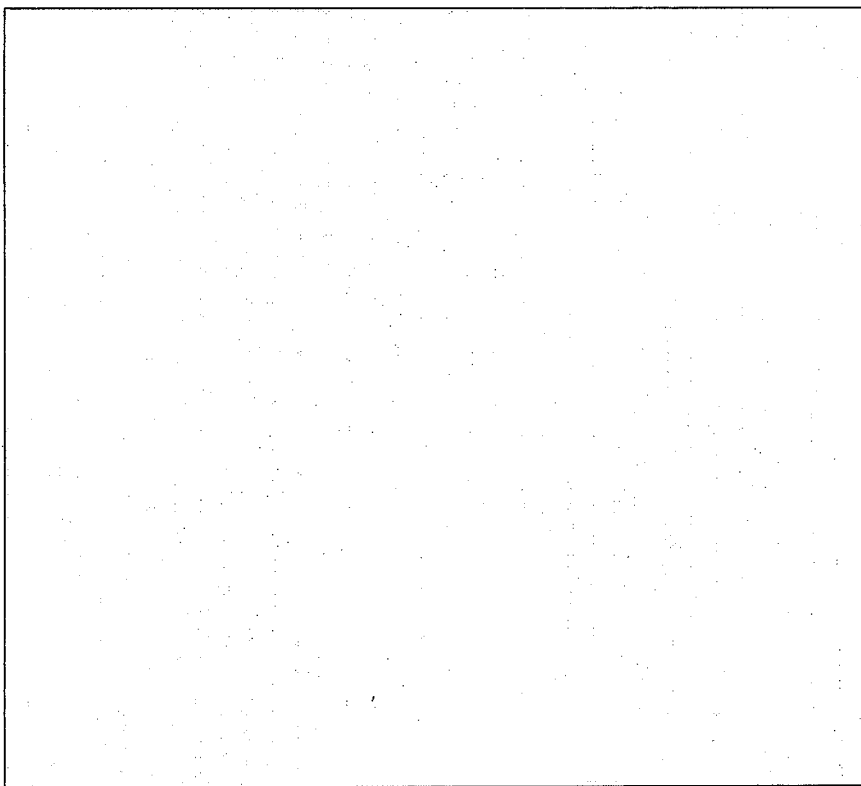
DILIA RO. FIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 de 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 deposito 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 Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 30,644
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES 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. _____

P-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

NIT : 80017608

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,699
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2703
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

NIT : 800176089

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,700

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

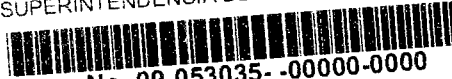
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,701
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,703

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SDR: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,704

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SDN: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,705
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035-00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE KODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,706

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOBOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE I Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,200
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,224

FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan

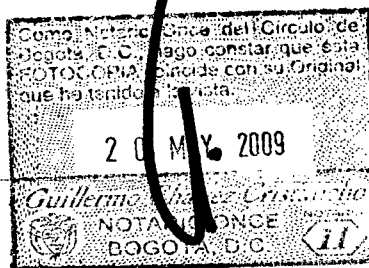
on this 24th day of November of 2006



Firma / signature

Hiroshi Akimoto, Ph.D.

Managing Director, Member of the Board



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Masaharu KEMMA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

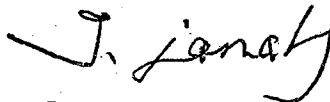
6. **NOV. 27. 2006**

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **4662**

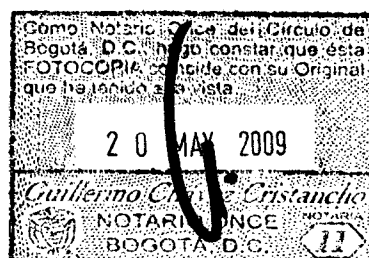
9. Seal/stamp:

10. Signature:



Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年第 515 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

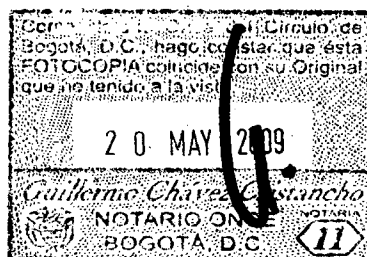
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



REGISTER NUMBER 515 / 2006

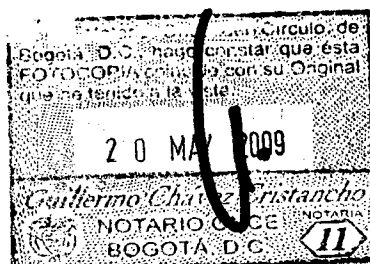
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu KEMMA

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

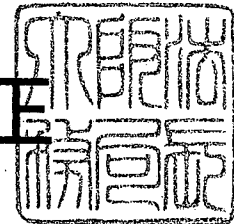
平成 18 年 11 月 24 日 付

平成 18 年 登簿 第 5 / 5 号

この認証の付与は、在職中の公証人が、
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



P.836

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR **HIROSHI AKIMOTO** REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



6



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO ..

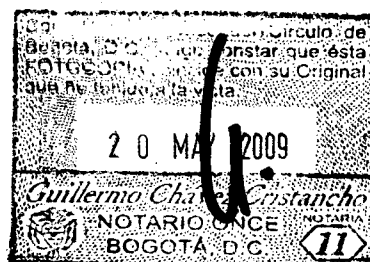
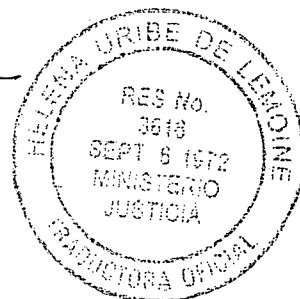
2. HA SIDO FIRMADO POR: MASA HARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASA HARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. 4662
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemaitre



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAR 27 P 2:13

UNIVERSALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549402

Helena Uribe

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTÁ, D.C. 20 MAR 2009
FOTOCOPIA coincide con su Original
que ha tenido a la Vista

Guillermo Chirre Granda
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DONG, Qing

(12935 Flintwood Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

2.)

FEHER, Victoria

(12658 Carmel Country Road, #89, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

3.)

KALDOR, Stephen, W.

(4887 Del Mar Mesa Road, Del Mar, California 92130, Estados Unidos de América);

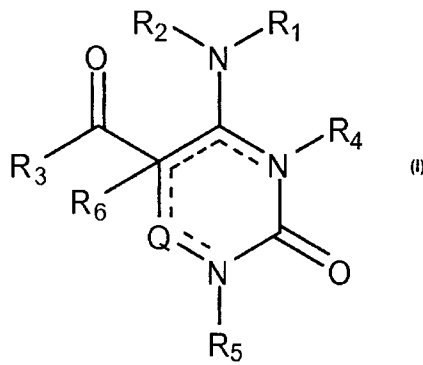
4.)

TOMITA, Naoki

(c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japón).

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas, kits y métodos para uso con MEK, que
 5 comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



10

en donde las variables son como se definen en la presente.

INHIBIDORES DE CINASA MAPK/ERK

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que se
5 pueden usar para inhibir proteína cinasas activadas con
mitógeno (también conocidas cinasas MEK y MAPK/ERK), tal
como proteína cinasa activada con mitógeno de cinasa 1
(también conocida como MAPKK1, MAPK/ERK cinasa 1, y MEK1) y
proteína cinasa activada con mitógeno de cinasa 2 (también
10 conocida como MAPKK2, MAPK/ERK cinasa 2, y MEK2), así como
composiciones de la materia, kits y artículos de
fabricación que comprenden estos compuestos. La invención
también se refiere a métodos para inhibir la actividad MEK
y/o ERK, y métodos de tratamiento usando compuestos de
15 acuerdo con la presente invención. Además, la invención se
refiere a métodos para hacer los compuestos de la presente
invención, así como intermediarios útiles en tales métodos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Las trayectorias de señalización de proteína cinasa
activada con mitógeno (MAPK) están involucradas en eventos
celulares tales como crecimiento, diferenciación y
respuestas a tensión (J. Biol. Chem. (1993) 268, 14553-
14556). Se han identificado cuatro trayectorias MAPK
25 paralelas hasta la fecha: ERK1/ERK2, JNK, p38 y ERK5. Estas

trayectorias son cascadas de cinasa lineales en las que MAPKKK fosforila y activa MAPKK, y MAPKK fosforila y activa MAPK. Hasta la fecha, se han identificado siete homólogos MAPKK (MEK1, MEK2, MKK3, MKK4/SEK, MEK5, MKK6, y MKK7) y cuatro familias MAPK (ERK1/2, JNK, p38, y ERK5). La activación de estas trayectorias regula la actividad de un número de substratos a través de la fosforilación. Estos substratos incluyen: factores de transcripción tales como TCF, c-myc, ATF2 y los componentes AP-1, fos y Jun; EGF-R de los componentes de superficie celular; componentes citosólicos incluyendo PHAS-1, p90^{rsk}, cPLA₂ y c-Raf-1; y componentes de citoesqueleto tales como tau y MAP2. Las cascadas de señalización MAPK están involucradas en controlar los procesos celulares incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis, y respuestas a tensión.

De las trayectorias de señalización MAPK conocidas, la trayectoria RAF-MEK-ERK media la señalización proliferativa y anti-apoptótica de factores de crecimiento y factores oncogénicos tales como fenotipos mutantes Ras y Raf que promueven el crecimiento, progreso, y metastasis del tumor. En virtud de su papel central en mediar la transmisión de señales que promueven el crecimiento de receptores del factor de crecimiento múltiple, la trayectoria RAF-MEK-ERK proporciona objetivos moleculares con aplicaciones terapéuticas potencialmente amplias en, por ejemplo,

trastornos hiperproliferativos cancerosos y no cancerosos, inmunomodulación e inflamación.

MEK ocupa una posición en dirección descendente estratégica en la trayectoria RAF-MEK-ERK que cataliza la fosforilación de sus substratos MAPK, ERK1 y ERK2. Anderson et al. "Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase." Nature 1990, v.343, pp. 651-653. En la trayectoria ERK, MAPKK corresponde con MEK (cinasa MAP cinasa ERK) y el MAPK corresponde con ERK (cinasa regulada extracelular). No se han indentificado substratos para MEK diferentes a ERK1 y ERK2. Seger et al. "Purification and characterization of mitogen-activated protein kinase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells." J. Biol. Chem., 1992, v. 267, pp. 14373-14381. Esta selectividad estrecha, además de la capacidad única para actuar como una cinasa de especificidad doble, es consistente con el papel central de MEK en la integración de señales en la trayectoria MAPK. MEK también parece asociarse fuertemente con la cinasa MAP antes de fosforilarse, lo que sugiere que la fosforilación de cinasa MAP por MEK puede requerir una interacción fuerte previa entre las dos proteínas. Tanto este requerimiento como la especificidad inusual de MEK sugieren que puede tener diferencia suficiente en su mecanismo de acción a otra proteína cinasas que los

inhibidores selectivos de MEK, posiblemente operando a través de mecanismos alostéricos en vez de a través del bloqueo usual del sitio de enlace ATP, puede encontrarse.

La acción constitutiva de MAPKs se ha reportado en
5 >30% de líneas celulares de tumor primario incluyendo
líneas celulares derivadas de colon, pulmón, mama,
páncreas, ovarios, y riñón. Hoshino et al. "Constitutive
activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein
kinase signaling pathway in human tumors." Oncogene, 1999,
10 v. 18, pp.813-822. Las concentraciones superiores de
MAPK/ERK activo (pMAPK/pERK) se han detectado en el tejido
del tumor como se compara con el tejido adyacente normal.
Sivaraman et al. "Hyperexpression of mitogen-activated
protein kinase in human breast cancer." J. Clin. Invest.,
15 1997, v. 99, pp. 1478- 1483.

Existe una necesidad continua para encontrar nuevos
agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las
quinasas MAPK/ERK, específicamente pero no limitadas a MEK1
y MEK2, son objetivos especialmente atractivos para el
20 descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a su papel
importante en trastornos hiperproliferativos cancerosos
(por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, de célula
escamosa, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza,
cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorectal,
25 próstata, colon, epidermoide, esofágico, testicular,

ginecológico o tiroide; trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, e hipertrofia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés));

5 pancreatitis; enfermedad renal; dolor; prevención de implante de blastocito; tratar enfermedades relacionadas a vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis del tumor, enfermedad inflamatoria aguda o crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad

10 inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía precoz, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama,

15 pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide); asma; quimiotaxis neutrófila; choque séptico; enfermedades mediadas por célula T donde la supresión inmune deberá ser de valor (por ejemplo, la prevención del rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de injerto contra

20 hospedero, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, y artritis reumatoide); afecciones donde el influjo del neutrófilo conduce a la destrucción del tejido (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto al miocardio y apoplejía y artritis inflamatoria); aterosclerosis;

25 inhibición de las respuestas de queratinocito para los

cócteles del factor de crecimiento; y otras enfermedades.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que
5 tienen actividad para inhibir cinasas MAPK/ERK. La presente
invención también proporciona composiciones, artículos de
fabricación y kits que comprenden estos compuestos, así
como métodos para inhibir MEK y métodos de tratamiento
usando compuesto de acuerdo con la presente invención.
10 Además, la invención se refiere a métodos para hacer los
compuestos de la presente invención, así como
intermediarios útiles en tales métodos.

En una descripción detallada, se proporciona una
composición farmacéutica que comprende un inhibidor MEK de
15 acuerdo con la presente invención como un ingrediente
activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la
invención pueden comprender opcionalmente 0.001%-100% de
uno o más inhibidores de esta invención. Estas
composiciones farmacéuticas se pueden administrar o
20 coadministrar por una amplia variedad de rutas, que
incluyen por ejemplo, oralmente, parenteralmente,
intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente,
transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente,
rectalmente, transbucalmente, intranasalmente,
25 liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente,

intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, o intratecalmente. Las composiciones se pueden también
5 administrar o coadministrar en formas de dosificación de liberación lenta.

La invención se dirige también a kits y otros artículos de fabricación para tratar estados de enfermedad asociados con MEK.

10 En una descripción detallada, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor MEK de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de la enfermedad para la cual la composición se administra,
15 información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra la composición. El kit puede también comprender materiales de empacado. El material de empacado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit puede
20 comprender también opcionalmente componentes adicionales, tal como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis sencilla o múltiple.

En otra descripción detallada, se proporciona un
25 artículo de fabricación que comprende una composición que

comprende al menos un inhibidor MEK de la presente invención en combinación con materiales de empackado. El material de empackado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede opcionalmente
5 comprender una etiqueta que indica el estado de la enfermedad para la cual la composición se administra, información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra la composición. El kit puede comprender opcionalmente también
10 componentes adicionales, tal como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis sencilla o múltiple.

También se proporcionan métodos para preparar compuestos, composiciones y kits de acuerdo con la presente
15 invención. Por ejemplo, se proporcionan en la presente diversos esquemas sintéticos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención.

También se proporcionan métodos para usar compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo
20 con la presente invención.

En una descripción detallada, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir la actividad de MEK y/o ERK. En particular, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación
25 se usan para inhibir la actividad de MEK1. Además, los

compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de MEK2. Además, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de ERK1. También, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de ERK2.

En otra descripción detallada, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para tratar un estado de enfermedad para el cual MEK y/o ERK poseen actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

En otra descripción detallada, un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto en donde la actividad de MEK y/o ERK dentro del sujeto se altera, preferiblemente reduce.

En otra descripción detallada, un profármaco de un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto que se convierte al compuesto *in vivo* donde inhibe MEK y/o ERK.

En otra descripción detallada, se proporciona un método para tratar una condición en un paciente que se conoce que está mediado por MEK y/o ERK, o que se conoce que se trata por inhibidores MEK, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

En otra descripción detallada, se proporciona un método para usar un compuesto de acuerdo con la presente
5 invención con objeto de fabricar un medicamento para usar en el tratamiento de un estado de enfermedad que se conoce que esta mediado por MEK y/o ERK, o que se conoce que se trata por inhibidores MEK.

Cabe señalar, con respecto a todas las descripciones
10 detalladas anteriores, que la presente invención se pretende que abarque todas las formas ionizadas (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sin tener en cuenta si tales formas ionizadas y solvatos se
15 especifican, ya que es bien conocido en la técnica administrar agentes farmacéuticos en una forma ionizada o solvatada. También se observa que a menos que una estereoquímica particular se especifique, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los
20 estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros o diaestereómeros dependiendo del número de centros quirales), independiente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique de otra manera, la
25 recitación de un compuesto se pretende abarcar todas las

formas de resonancia posibles y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, el lenguaje "compuesto que comprende la fórmula" se pretende que abarque el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los estereoisómeros posibles, y todas las formas de resonancia posibles y tautómeros a menos que se especifique de otra manera específicamente en la reivindicación particular.

Hay que anotar además que los profármacos se pueden también administrar que se alteran *in vivo* y se convierten en un compuesto de acuerdo con la presente invención. Se pretende que los diversos métodos para usar los compuestos de la presente invención, sin tener en cuenta si se especifica el suministro del profármaco, abarque la administración de un profármaco que se convierte *in vivo* a un compuesto de acuerdo con la presente invención. Se nota también que ciertos compuestos de la presente invención se pueden alterar *in vivo* antes de inhibir MEK y así pueden por sí mismos ser profármacos para otro compuesto. Tales profármacos de otro compuesto pueden o no pueden por sí mismos tener independientemente actividad de inhibidor MEK y/o ERK.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra SEQ ID NOS: 1-6 referidas en esta

solicitud.

DEFINICIONES

A menos que se establezca de otra manera, los
5 siguientes términos usados en la especificación y
reivindicaciones deberían tener los siguientes significados
para los propósitos de esta Solicitud.

Hay que notar que, como se usa en la especificación y
las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un",
10 "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el
contexto claramente dicte lo contrario. Además, las
definiciones de los términos de química estándar pueden
encontrarse en los trabajos de referencia, incluyendo Carey
and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a ED." VOIS. A
15 (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. También, a menos
que se indique lo contrario, se emplean los métodos
convencionales de espectroscopia de masa, RMN, HPLC,
química de proteína, bioquímica, técnicas de ADN
recombinante y farmacología, dentro de la experiencia de la
20 técnica.

"Alicíclico" significa una porción que comprende una
estructura de anillo no aromático. Las porciones
alicíclicas pueden ser saturadas o parcialmente no
saturadas con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Las
25 porciones alicíclicas pueden comprender también

opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar u oxidar opcionalmente y los átomos de azufre se pueden oxidar opcionalmente. Los ejemplos de porciones alicíclicas incluyen, pero no se limitan a porciones con anillos (C_{3-8}) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno, y ciclooctadieno.

"Alifático" significa una porción caracterizada por una configuración de cadena recta o ramificada de átomos de carbono constituyente y puede estar saturada o parcialmente no saturada con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

"Alquenilo" significa una cadena de carbono, recta o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono ($-CR=CR'-$ o $-CR=CR'R''$, en donde R, R' y R'' son cada un independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En descripciones detalladas particulares, "alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-10}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). Alternativamente,

"alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

"Alquenileno" significa una cadena de carbono
5 divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces
dobles carbono-carbono ($-CR=CR'-$, en donde R y R' son cada
una independientemente hidrógeno o sustituyentes
adicionales). Los ejemplos de alquenileno incluyen eteno-
1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y
10 similares. En descripciones detalladas particulares,
"alquenileno," ya sea solo o representado junto con otro
radical, puede ser un alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno
(C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un
alquenileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenileno," ya sea
15 solo o representado junto con otro radical, puede ser un
alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C_4).

"Alcoxi" significa una porción de oxígeno que tiene un
sustituyente de alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la
presente invención se pueden substituir opcionalmente.

20 "Alquilo" representado por si mismo significa un
radical alifático, saturado o no saturado, recto o
ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono,
opcionalmente con uno o más de los átomos de carbono que se
reemplazan con un oxígeno (Ver "oxaalquilo"), un grupo
25 carbonilo (Ver "oxoalquilo"), un azufre (Ver "tioalquilo"),

y/o un nitrógeno (Ver "azaalquilo"). Alquilo (C_x) y alquilo (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático saturado o no saturado, recto o ramificado que tiene el número de átomos indicados o cuando no se indican átomos significa un enlace (por ejemplo, arilo (C_{6-10})alquilo (C_{1-3}) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares). En descripciones detalladas particulares, "alquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo(C_{1-20}), un alquilo(C_{1-15}), un alquilo(C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo(C_{1-3}). Alternativamente, "alquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).

"Alquilenos", a menos que se indique de otra manera, significa un radical divalente, alifático, saturado o no

saturado, recto o ramificado. Alquileno (C_x) y alquileno (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), trimetileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), tetrametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 2-butenileno ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 2-metiltetrametileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares. En descripciones detalladas particulares, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

"Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o no saturado, recto o ramificado conectado a la molécula precursora por un enlace doble. Alquilideno (C_x) y alquilideno (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C_{1-6}) incluye metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$), y similares. En descripciones detalladas particulares, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno

(C₁₋₁₀), un alquilideno (C₁₋₅) o un alquilideno (C₁₋₃). Alternativamente, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C₁), un alquilideno (C₂) o un alquilideno (C₃).

5 "Alquinilo" significa una cadena de carbono, recta o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono ($-C\equiv C-$ o $-C\equiv CR$, en donde R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-
 10 heptinilo y similares. En descripciones detalladas particulares, "alquinilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo(C₂₋₂₀), un alquinilo(C₂₋₁₅), un alquinilo(C₂₋₁₀), un alquinilo(C₂₋₅) o un alquinilo(C₂₋₃). Alternativamente, "alquinilo," ya sea solo
 15 o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C₂), un alquinilo (C₃) o un alquinilo (C₄).

"Alquinileno" significa una cadena de carbono divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono ($-CR=CR'-$, en donde R y R' son cada
 20 uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares. En descripciones detalladas particulares, "alquinileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un
 25 alquinileno (C₂₋₂₀), un alquinileno (C₂₋₁₅), un alquinileno

(C₂₋₁₀), un alquinileno (C₂₋₅) o un alquinileno (C₂₋₃). Alternativamente, "alquinileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C₂), un alquinileno (C₃) o un alquinileno (C₄).

5 "Amido" significa el radical -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- y/o -NR-C(=O)R', en donde cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Amino" significa una porción de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales donde, por ejemplo, un átomo
10 de hidrógeno o carbono se enlaza al nitrógeno. Por ejemplo, grupos amino representativos incluyen -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(alquilo(C₁₋₁₀)), -N(alquilo(C₁₋₁₀))₂, -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el
15 nitrógeno pueden también formar un anillo. A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención que contienen porciones amino pueden incluir derivados protegidos del mismo. Los grupos protectores adecuados para porciones amino incluyen acetilo, tert-butoxicarbonilo,
20 benciloxicarbonilo, y similares.

"Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

25 "Aromático" significa una porción en donde los átomos

constituyentes hacen un sistema de anillo no saturado, todos los átomos en el sistema de anillo son hidridizados por sp^2 y el número total de electrones π es igual a $4n+2$. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos de anillo son solamente átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y no carbono (ver "heteroarilo").

"Arilo" significa un ensamble de anillo monocíclico o policíclico en donde cada anillo es aromático o cuando se fusiona con uno o más anillos forma un ensamble de anillo aromático. Si uno o más átomos de anillo no es carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Arilo (C_x) y arilo (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En descripciones detalladas particulares, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). Alternativamente, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).

"Azaalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de nitrógeno substituidos o no substituidos ($-NR-$ o $-NRR'$, en donde R y R' son cada uno independientemente

hidrógeno o sustituyentes adicionales). Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

"Bicicloalquilo" significa un ensamble de anillo
5 bicíclico espiro o pontado, saturado o parcialmente no saturado fusionado. En descripciones detalladas particulares, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un
10 bicicloalquilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

"Bicicloarilo" significa un ensamble de anillo
15 bicíclico espiro o pontado, fusionado en donde al menos uno de los anillos que comprenden el montaje es aromático. Bicicloarilo (C_x) y bicicloarilo (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo bicíclico y directamente enlazados al
20 anillo. En descripciones detalladas particulares, "bicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo," ya sea solo o
25 representado junto con otro radical, puede ser un

bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

"Anillo con puente" y "anillo ponteadado" como se usa en la presente se refiere a un anillo que se enlaza a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica donde dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no se enlazan directamente uno del otro. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo con puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico pueden también comprender heteroátomos.

"Carbamoilo" significa el $-OC(O)NRR'$ radical, donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste de átomos de carbono.

"Carbonilo" significa el radical $-C(=O)-$ y/o $-C(=O)R$, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical carbonilo puede estar substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos carbonilo que incluyen ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres, y cetonas.

"Carboxi" significa el radical $-C(=O)-O-$ y/o $-C(=O)-OR$, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional.

Cabe señalar que los compuestos de la invención que contienen porciones carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, esto es, donde el oxígeno está substituido con un grupo protector. Los grupos protectores
5 adecuados para porciones carboxi incluyen bencilo, tert-butilo, y similares.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, no aromático,
10 saturado o parcialmente no saturado. El cicloalquilo (C_x) y cicloalquilo (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-
15 ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares. En descripciones detalladas particulares, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede
20 ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo
25 (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un

cicloalquilo (C_{10}).

"Cicloalquilenos" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, divalente saturado o parcialmente no saturado. Cicloalquilenos (C_x) y
 5 cicloalquilenos (C_{x-y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo. En descripciones detalladas particulares, "cicloalquilenos," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilenos (C_{3-14}), un
 10 cicloalquilenos (C_{3-10}), un cicloalquilenos (C_{3-7}), un cicloalquilenos (C_{8-10}) o un cicloalquilenos (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquilenos," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilenos (C_5), un cicloalquilenos (C_6), un
 15 cicloalquilenos (C_7), un cicloalquilenos (C_8), un cicloalquilenos (C_9) o un cicloalquilenos (C_{10}).

"Enfermedad" específicamente incluye cualquier condición insalubre de un animal o parte del mismo e incluye una condición insalubre que se puede causar por, o
 20 incide en, terapia médica o veterinaria aplicada a tal animal, esto es, los "efectos secundarios" de tal terapia.

"Anillo fusionado" como se usa en la presente se refiere a un anillo que se enlaza a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica donde los
 25 átomos de anillo que son comunes a ambos anillos se enlazan

directamente uno del otro. Ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas
5 de anillo fusionado pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, y similares.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Heteroalquilo" significa alquilo, como se define en
10 esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo es un heteroátomo. En descripciones detalladas particulares, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-15}), un
15 heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). Alternativamente, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o un heteroalquilo
20 (C_3).

"Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos
25 incluyen, pero no se limitan a, grupos aromáticos cíclicos

que tienen cinco o seis átomos de anillo, en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente y los átomos de azufre se pueden oxidar opcionalmente. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero no se limita a, anillos bicíclicos o tricíclicos, en donde el anillo heteroarilo se fusiona a uno o dos anillos seleccionado independientemente del grupo que consiste de un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, y otro anillo monocíclico heteroarilo o heterocicloalquilo. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, benzimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-

a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-
 a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-
 b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina,
 pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 5 pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina,
 pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina,
 pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina,
 pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina,
 purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiaceno,
 10 fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-*hi*]indol, indolizina,
 pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de
 heteroarilo bicíclicos o tricíclicos se pueden enlazar a la
 molécula precursora a través de ya sea el grupo heteroarilo
 por si mismo o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo
 15 o heterocicloalquilo al que se fusionan. Los grupos
 heteroarilo de esta invención pueden estar substituidos o
 no substituidos. En descripciones detalladas particulares,
 "heteroarilo," ya sea solo o representado junto con otro
 radical, puede ser un heteroarilo (C₁₋₁₃), un heteroarilo
 20 (C₂₋₁₃), un heteroarilo (C₂₋₆), un heteroarilo (C₃₋₉) o un
 heteroarilo (C₅₋₉). Alternativamente, "heteroarilo," ya sea
 solo o representado junto con otro radical, puede ser un
 heteroarilo (C₃), un heteroarilo (C₄), un heteroarilo (C₅),
 un heteroarilo (C₆), un heteroarilo (C₇), un heteroarilo
 25 (C₈) o un heteroarilo (C₉).

"Heteroátomo" se refiere a un átomo que es un átomo no de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, y azufre.

5 "Porción de heteroátomo" incluye una porción donde el átomo por el cual la porción que se enlaza no es un carbono. Los ejemplos de porciones de heteroátomo incluyen -NR-, -N(O⁻)=, -O-, -S- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

10 "Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo heterobicicloalquilo (C₉₋₁₂) como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-
15 biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, y similares. En descripciones detalladas particulares, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C₁₋₁₄), un heterobicicloalquilo (C₄₋₁₄),
20 un heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o un heterobicicloalquilo (C₅₋₉). Alternativamente, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C₅), heterobicicloalquilo (C₆), heterobicicloalquilo (C₇), heterobicicloalquilo (C₈) o un
25 heterobicicloalquilo (C₉).

"Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}) como se usa en esta
5 solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-il, tetrahidroisoquinolinil, y similares. En descripciones detalladas particulares, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un
10 heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-9}) o un heterobicicloarilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5), heterobicicloarilo (C_6), heterobicicloarilo (C_7),
15 heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo seleccionado, independientemente de N, O, o S. Los ejemplos
20 no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En descripciones detalladas particulares, "heterocicloalquilo," ya sea solo
25 o representado junto con otro radical, puede ser un

heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}). Alternativamente,

"heterocicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), heterocicloalquilo (C_7), heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9).

10 "Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono del miembro de anillo se reemplazan por un heteroátomo. En descripciones detalladas particulares, "heterocicloalquileno," ya sea solo o
15 representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-13}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquileno," ya sea solo o representado junto
20 con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), heterocicloalquileno (C_7), heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

25 "Hidroxí" significa el radical -OH.

"IC₅₀" significa la concentración molar de un inhibidor que produce 50% de inhibición de la enzima objetivo.

"Imino" significa el -CR(=NR') radical y/o -C(=NR')- , en donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un substituyente adicional.

"Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero diferentes en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la configuración de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros." Los estereoisómeros que no son imágenes de espejo uno del otro se denominan "diaestereómeros" y estereoisómeros que son imágenes de espejo no superpuestas se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos." Un átomo de carbono enlazado a cuatro substituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral." Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica." Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como ya sea un diaestereómero individual o como una mezcla de diaestereómeros, llamada una "mezcla diaestereomérica." Cuando un centro quiral está presente un estereoisómero se

puede caracterizar por la configuración absoluta de tal centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la configuración en el espacio de los substituyentes enlazados al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y describen por las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Los pactos para nomenclatura estereoquímica, métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, ver "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Grupo de partida" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con esto en la química orgánica sintética, esto es, un átomo o grupo de desplazamiento bajo condiciones de reacción (por ejemplo alquilación). Los ejemplos de grupos de partida incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, F, Cl, Br e I), alquilo (por ejemplo, metilo y etilo) y sulfonilo (por ejemplo, mesilo, etansulfonilo, bencensulfonilo y tosilo), tiometilo, tienilo, dihalofosfinoilo, tetrahalofosfoxi, bencilo, isopropilo, acilo, y similares.

"Porción que proporciona separación de átomo X" y "ligadura que proporciona separación de átomo X" entre otras dos porciones significa que la cadena de átomos liga

directamente las otras dos porciones es átomos X en longitud. Cuando X se da como un rango (por ejemplo, X_1-X_2), entonces la cadena de átomos es al menos X_1 y no más de átomos X_2 en longitud. Se entiende que la cadena de átomos se puede formar a partir de una combinación de átomos que incluyen, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede opcionalmente enlazarse a uno o más substituyentes, como valencias permitidas. Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. En consecuencia, en una descripción detallada, una porción que proporciona separación de átomo X entre otras dos porciones (R y R') se puede representar por $R-(L)_x-R'$ donde cada L está seleccionado independientemente del grupo que consiste de $CR''R'''$, NR'''' , O, S, CO, CS, $C=NR''''''$, SO, SO_2 , y similares, donde cualquiera de dos o más de R'' , R''' , R'''' y R'''''' se pueden tomar juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

"Nitro" significa el radical $-NO_2$.

"Oxaalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de oxígeno ($-O-$ u $-OR$, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con grupos carbonilo ($-C(=O)-$ o $-C(=O)-R$, en donde R es

5 hidrógeno o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.

10 "Oxi" significa el radical $-O-$ u $-OR$, en donde R es hidrógeno o un sustituyente adicional. En consecuencia, se nota que el radical oxi puede estar substituido además con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxi que incluyen hidroxi, alcoxi, ariloxi,

15 heteroariloxi o carboniloxi.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para

20 uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica

25 deseada. Tales sales incluyen sales de adición ácida

formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido
 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
 nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos
 orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico,
 5 ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido
 ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico,
 ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido
 málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico,
 ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-
 10 hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico,
 ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-
 etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido
 bencensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, ácido 2-
 naftalensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido
 15 camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-
 carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-
 metilenbis(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-
 fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido
 butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido
 20 glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido
 salicíclico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también
 incluyen sales de adición base que se pueden formar
 cuando los protones ácidos presentes son capaces de
 25 reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases

inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, 5 trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos fusionados, espiro 10 o con puentes.

"Profármaco" significa un compuesto que es convertible metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco por sí mismo puede o no tener también actividad con respecto a 15 una proteína objetivo dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto hidroxilo. Los ésteres adecuados que se pueden convertir *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen 20 acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, 25 bencensulfonatos, p-toluensulfonatos,

55

ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. Similarmente, un compuesto que comprende un grupo amina se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto amina.

5 "Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los cuales un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o por si mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista
10 global de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

 "Anillo" y "ensamble de anillo" significa un sistema carbocíclico o heterocíclico e incluye sistemas
15 aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico puede ser anillo fusionado, espiro o con puentes.

20 "Sujeto" y "paciente" incluyen humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

 "Substituyente convertible a hidrógeno *in vivo*"
25 significa cualquier grupo que es convertible a un átomo

de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos que incluyen, pero no se limitan a, hidrólisis e hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos de acilo, grupos que

5 tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácido, residuos de péptido, o-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-piranilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares. Los ejemplos de

10 grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo $[(CH_3)_3C-OCO-]$, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β -(p-toluensulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los ejemplos de residuos de aminoácido

15 adecuados incluyen residuos de aminoácido *per se* y residuos de aminoácido que están protegidos con un grupo protector. Los residuos de aminoácido adecuados incluyen, pero no se limitan a, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina; $CH_3CH(NH_2)CO-$), Arg (arginina), Asn

20 (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina; $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO-$), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptofan), Tyr

25 (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse

(homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β -Ala. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, que
5 incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupo arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos t-butoxicarbonilo $[(CH_3)_3C-OCO-]$, y similares. Los residuos de péptido adecuados incluyen residuos de
10 péptido que comprenden dos hasta cinco, y opcionalmente dos hasta tres, de los residuos de aminoácido antes mencionados. Los ejemplos de tales residuos de péptido incluyen, pero no se limitan a, residuos de tales péptidos como Ala-Ala $[CH_3CH(NH_2)CO-NHCH(CH_3)CO-]$, Gly-
15 Phe, Nva-Nva, Ala-Phe, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Met, Met-Met, Leu-Met y Ala-Leu. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos se pueden presentar en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los mismos. Además, el residuo aminoácido o
20 péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácido adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos de péptido que tienen un átomo de carbono
25 asimétrico incluyen residuos de péptido que tienen uno o

más residuos de aminoácido constituyente que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácido adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, que
5 incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos t-butoxicarbonilo $[(CH_3)_3C-OCO-]$, y similares. Otros ejemplos de substituyentes "convertibles a hidrógeno *in vivo*"
10 incluyen grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo (tales como o-toluensulfonilo); grupos metilo substituidos con fenilo o
15 benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos halogenoetoxicarbonilo (tales como β,β,β -tricloroetoxicarbonilo y β -yodoetoxicarbonilo).

20 "Substituido o no substituido" significa que una porción dada puede consistir de solamente substituyentes de hidrógeno a través de valencias disponibles (no substituido) o puede además comprender uno o más substituyentes sin hidrógeno a través de valencias
25 disponibles (substituido) que no se especifican de otra

manera por el nombre de la porción dada. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de una porción de etileno que está substituida por $-\text{CH}_3$. En general, un substituyente sin hidrógeno puede ser cualquier substituyente que puede

5 enlazarse a un átomo de la porción dada que se especifica para substituirse. Los ejemplos de substituyentes incluyen, pero no se limitan a, grupo aldehído, alicíclico, alifático, alquilo (C_{1-10}), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo,

10 bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, carbonilo, porciones de cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxí, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, y

15 oxaalquilo, cada uno de los cuales puede opcionalmente también estar substituido o no substituido. En una descripción detallada particular, los ejemplos de substituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi

20 (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

25 sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10})

10), cicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo
 (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilo (C₁₋₁₀)
 alquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloarilo (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C<sub>3-
 5 12</sub>), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C<sub>1-
 10</sub>), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂). Además,
 el sustituyente es en sí mismo opcionalmente substituido
 por un sustituyente adicional. En una descripción
 10 detallada particular, ejemplos del sustituyente adicional
 incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro,
 ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi (C₁₋₁₀),
 ariloxi (C₄₋₁₂), hetero ariloxi (C₁₋₁₀), carbonilo,
 oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀),
 15 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀),
 halo alquilo (C₁₋₁₀), hidroxí alquilo (C₁₋₁₀), carbonilo
 alquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonilo alquilo (C₁₋₁₀), sulfonilo
 alquilo (C₁₋₁₀), sulfinilo alquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀),
 iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 20 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C<sub>1-
 10</sub>), heteroarilo (C₁₋₁₀) alquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)
 alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂),
 bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo
 25 (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y

heterobiccicloarilo (C₄₋₁₂).

"Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical sulfinilo puede estar substituido
5 además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos de sulfinilo que incluyen ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo, y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical -SO₂- y/o -SO₂-R, en
10 donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical sulfonilo puede estar substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos de sulfonilo que incluyen ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

15 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa tal cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

"Tio" denota el reemplazo de un oxígeno por un azufre
20 e incluye, pero no se limita a, -SR, -S- y =S que contienen grupos.

"Tioalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con
25 átomos de azufre (-S- o -S-R, en donde R es hidrógeno o un

substituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

"Tiocarbonilo" significa el radical $-C(=S)-$ y/o $-C(=S)-R$, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical de tiocarbonilo puede estar substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos de tiocarbonilo que incluyen tioácidos, tioamidas, tioésteres, y tiocetonas.

"Tratar" o "tratamiento" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) prevenir la enfermedad a partir de que se presenta en un animal el cual puede estar predispuesto a la enfermedad pero todavía no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad,

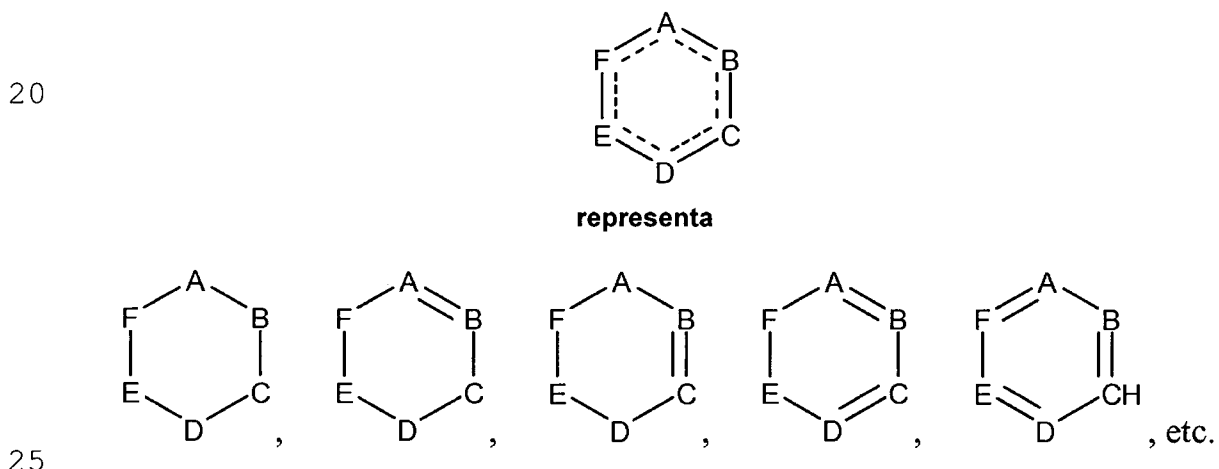
(2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (esto es, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

(3) aminora la enfermedad en un animal que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (esto es, revertir la patología y/o sintomatología).

Cabe señalar que con respecto a todas las definiciones

proporcionadas en la presente tales definiciones deberán interpretarse como de conclusión abierta en el sentido de que los sustituyentes adicionales más allá de los especificados se pueden incluir. Por lo tanto, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono pero no indica que son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo (C_1) comprende metilo (esto es, $-CH_3$) así como $-CRR'R''$ donde R , R' y R'' pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional donde el átomo enlazado al carbono es un heteroátomo o ciano. Por lo tanto, CF_3 , CH_2OH y CH_2CN , por ejemplo, son todos alquilos (C_1). Similarmente, los términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace roto se pretende que incluya las fórmulas opcionalmente que tienen cero, uno o más enlaces dobles, como se ejemplifica y muestra abajo:



Además, los átomos que componen los compuestos de la presente invención se pretende que incluyan todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usa en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{12}C y ^{14}C .

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación que se pueden usar para inhibir la Proteína Cinasas Activada con Mitógeno (referida en la presente como MEK) y, en particular, MAPK/ERK Cinasa 1 (referida en la presente como MEK1) y/o MAPK/ERK Cinasa 2 (referida en la presente como MEK2).

MEK pertenece a la familia de proteína cinasa de enzimas. Las trayectorias de proteína cinasa activada con mitógeno (MAPK) se conservan evolutivamente de levadura para el hombre y responden a una variedad de señales extracelulares para inducir diferenciación y proliferación celular. La cascada de cinasa regulada extracelular (ERK) es una de las tres principales trayectorias de señalización MAPK y es la cascada predominante que controla la

proliferación, migración, división, y diferenciación celular (Schaeffer, H. J., and Weber, M.J. (1999) Mol. Cell. Biol.. 19, 2435-2444). En esta trayectoria, el enlace de GTP a la proteína Ras inicia tres cascadas de proteína
5 cinasa, lo que lleva a la activación de ERK a través de la intervención de las proteínas cinasas Raf-1 y MEK1/2. Las cinasas MEK1/2 son treonina/tirosina cinasas de doble especificidad que activan la cinasa ERK en dirección descendente por fosforilación específica de treonina ERK y
10 residuos de tirosina, y se activan en sí mismos por fosforilación de residuos de serina MEK por la cinasa RAF en dirección ascendente. MEK1 y MEK2 portan un alto grado de similitud de secuencia de aminoácido, particularmente en sus dominios de cinasa, y ambos son capaces de
15 fosforilación ERK (Zheng, C-F., and Guan, K. (1993) J. Biol.. Chem. 268, 11435-11439).

Múltiples estudios han ligado la trayectoria de señalización RAF/MEK/ERK al crecimiento y supervivencia de muchos de tumores humanos diversos que incluyen, pero no se
20 limitan a cánceres de colon, páncreas, ovarios, y cánceres de pulmón de célula no pequeña (revisados en: Sebolt-Leopold, J.S. and Herrera R. (2004) Nature Reviews: Cancer, 4, 937-947). Por estas razones se ha producido un interés considerable en desarrollar inhibidores farmacéuticos de
25 molécula pequeña de esta trayectoria.

Cabe señalar que los compuestos de la presente invención pueden también poseer actividad inhibidora para otros miembros de la familia de proteína cinasa y así se pueden usar para dirigir estados de enfermedad asociados con estos otros miembros de la familia.

Estructura de Cristal de MEK2

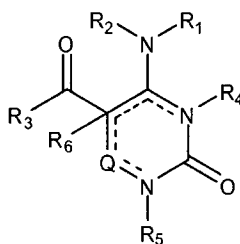
Takeda San Diego, Inc. soluciona la estructura de cristal de MEK2. El conocimiento de la estructura de cristal se usó para guiar el diseño de los inhibidores proporcionados en la presente.

La arquitectura general de las proteínas MEK se asemeja al pliegue de proteína cinasas de dos dominio, conservador, que consiste de una terminal C grande que comprende en su mayor parte un dominio α -helicoidal y un lóbulo de terminal N más pequeño que comprende principalmente una lámina β . El lóbulo N típicamente contiene una hélice α sencilla denominada la hélice C o de Control que tiene influencia en el enlace productivo de nucleótidos en la región activa, que se ubica en la grieta entre los dos dominios. Adicionalmente, el enlace productivo de nucleótido y substratos se pueden depender de un Circuito de Activación, o Circuito A, que es en una conformación ampliada cuando se activa, pero frecuentemente en una conformación inactiva nuevamente

doblada que ocluye al menos parcialmente la región activa. La fosforilación de residuos específicos dentro del Circuito A puede ayudar a estabilizar la conformación activa, ampliada. Los mecanismos del inhibidor de cinasa
 5 comunes típicamente dirigen alteraciones estructurales dentro de la Hélice X o circuito A.

Inhibidores MEK1 y/o MEK2

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o
 10 MEK2 de la presente invención comprenden:



15 en donde

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 20 10), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C₁₋₁₀), alcoxiamino, sulfonamido, imino,
 25

sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo
 (C_{1-6}), oxialquilo (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo
 (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}),
 5 iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 10 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),
 y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no
 sustituido;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxilo,
 15 carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo,
 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido,
 imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo
 (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}),
 20 aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})
 alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo
 (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}),
 cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),
 25 bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo

(C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados
 5 forman de un enlace doble;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 10 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), amino alquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados
 20 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃),
 25 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo

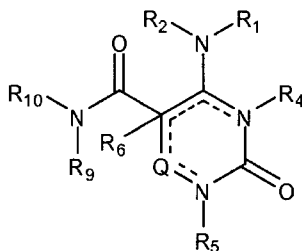
(C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₃₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₇ y R₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R₈ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una variación particular de la descripción detallada anterior, cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es fenilo no sustituido y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es -CH₂CN. En otra variación de la descripción detallada anterior, cuando R₆ está ausente Q es CO, R₁ es un triacetato tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es -CH₂Cl. En todavía otra variación de la descripción detallada anterior, cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ol, y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es -CH=CH-Ph. En aún otra variación de la descripción detallada anterior, cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es un fenilo sustituido o no sustituido, R₂ es hidrógeno, y R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, luego R₃

no es -NH-R_{10} donde R_{10} es piridin-2-ilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprende:

5



en donde

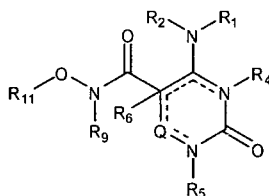
10 R_9 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno; y R_{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),
 15 haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no
 20 sustituido, o R_9 y R_{10} se toman juntos para formar un anillo
 25

sustituido o no sustituido.

En una variación de la descripción detallada anterior, cuando R_6 está ausente, Q es CO, R_1 es un fenilo sustituido o no sustituido, R_2 es hidrógeno, R_4 y R_5 son cada uno
5 independientemente hidrógeno o metilo, y R_9 es hidrógeno, luego R_{10} no es piridin-2-ilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

10



en donde

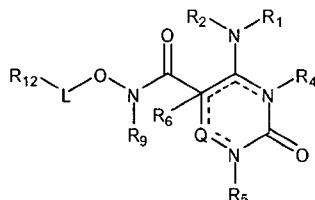
R_9 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo
15 al hidrógeno; y

R_{11} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
20 (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
25 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y

heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

5



en donde

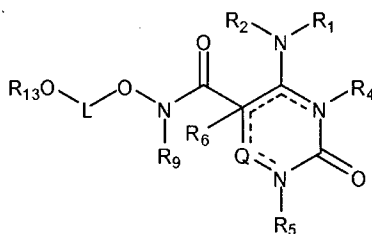
L está ausente o es un ligador que proporciona 1, 2,
10 3, 4, 5 ó 6 átomos de separación entre los átomos al cual L se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre; y

R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo
15 al hidrógeno; y

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), amino alquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-25}

5), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:



10

en donde

L está ausente o es un ligador que proporciona 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de separación entre los átomos al cual L se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

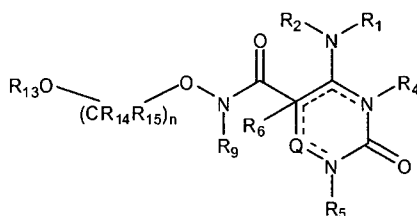
R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno; y

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo

25

(C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido.

5 En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:



10 en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

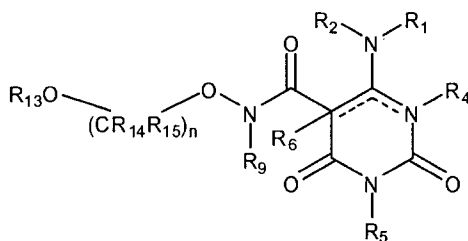
R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

15 R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y 20 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no 25

sustituido; y

cada R_{14} y R_{15} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carbonilo, alcoxí, ariloxí, heteroariloxí, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{14} y R_{15} se toman junto con el átomo al cual se enlazan para formar $C=O$ o $C=S$, o cualquiera de dos R_{13} , R_{14} y R_{15} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:



en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

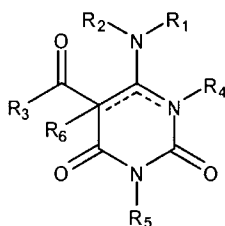
R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido; y

cada R₁₄ y R₁₅ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo

(C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₁₄ y R₁₅ se toman junto con el átomo al cual se enlazan para formar C=O o C=S, o cualquiera de dos R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

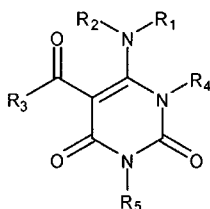
En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

15



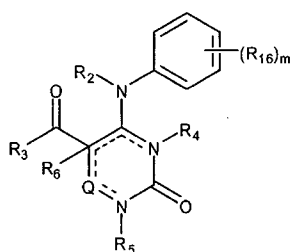
En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

20



En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

25



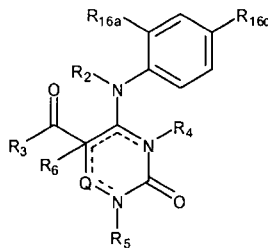
5 en donde

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3,
4 y 5; y

cada R_{16} es independientemente seleccionado del grupo
que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,
10 hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
(C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
15 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
(C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo
(C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
(C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo
(C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo
20 (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no
sustituido, o dos R_{16} se toman juntos para formar un anillo
sustituido o no sustituido.

25 En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o

MEK2 de la presente invención comprenden



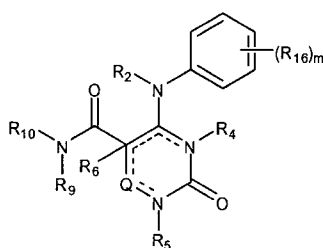
5

en donde

R_{16a} y R_{16c} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido.

25

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:



5 en donde

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

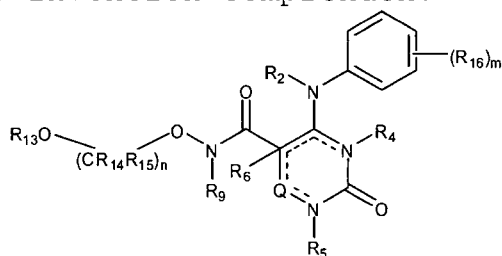
R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

10 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 15 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo
 20 (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₉ y R₁₀ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;
 25 y cada R₁₆ es independientemente seleccionado del grupo

que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R₁₆ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

20



en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

25 m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3,

4 y 5;

R₉ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

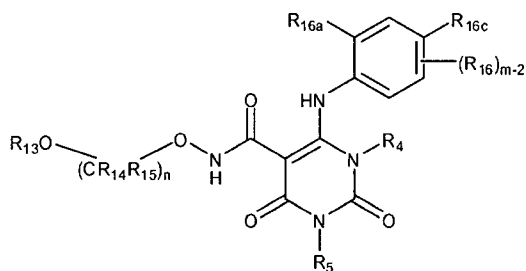
cada R₁₄ y R₁₅ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo

(C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo
 (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo
 (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 5 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no
 sustituido, o R₁₄ y R₁₅ se toman junto con el átomo al cual
 se enlazan para formar C=O o C=S, o cualquiera de dos R₁₃,
 R₁₄ y R₁₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o
 no sustituido; y
 10 cada R₁₆ es independientemente seleccionado del grupo
 que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,
 hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 15 (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃),
 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo
 (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
 20 (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo
 (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo
 (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no
 25 sustituido, o dos R₁₆ se toman juntos para formar un anillo

sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:

5



en donde

10 n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 15 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo
 20 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

25 cada R_{14} y R_{15} es independientemente seleccionado del

grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₁₄ y R₁₅ se toman junto con el átomo al cual se enlazan para formar C=O o C=S, o cualquiera de dos R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

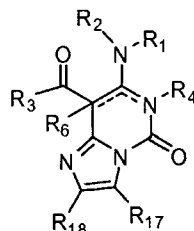
cada R₁₆ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃),

sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R_{16} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{16a} y R_{16c} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, (alquilamino C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada

uno sustituido o no sustituido.

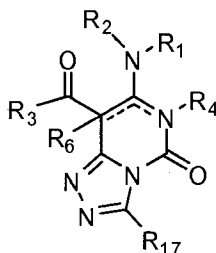
En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:



en donde

R₁₇ y R₁₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂), alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂), alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂), alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, los inhibidores MEK1 y/o MEK2 de la presente invención comprenden:

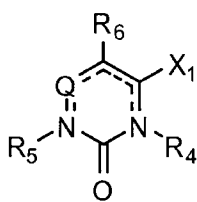


5 en donde

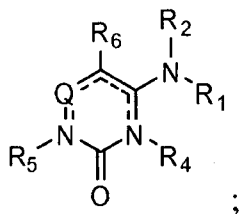
R₁₇ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un proceso que comprende:

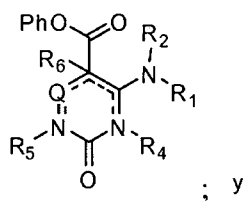
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



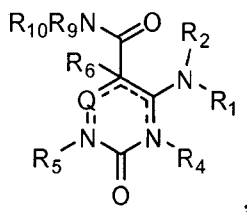
con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo
5 condiciones que forman un primer producto de reacción que
tiene la fórmula



10 hacer reaccionar el primer producto de reacción con un
compuesto que tiene la fórmula X_2COOPh bajo condiciones que
forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



15 hacer reaccionar el segundo producto de reacción con
un compuesto que tiene la fórmula $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$ bajo condiciones
que forman un producto que tiene fórmula



20 en donde

 X_1 y X_2 son cada uno independientemente un grupo de
partida;

25 Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), amino alquilo
 5 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y
 10 heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 15 (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 20 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 25

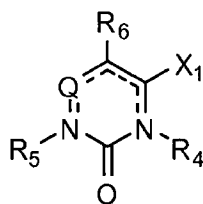
heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un
 5 enlace doble;

R_9 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno; y

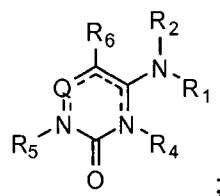
R_{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 10 carbonílo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonílo, sulfinílo, alquílo (C_{1-10}), haloalquílo (C_{1-10}), carbonílalquílo (C_{1-3}), tiocarbonílalquílo (C_{1-3}), sulfonílalquílo (C_{1-3}), sulfinílalquílo (C_{1-3}), aminoalquílo (C_{1-10}), iminoalquílo (C_{1-3}), cicloalquílo (C_{3-12})alquílo (C_{1-5}), heterocicloalquílo (C_{3-12})alquílo (C_{1-5}), arílalquílo (C_{1-10}), heteroarílalquílo (C_{1-5}), bicicloarílo (C_{9-12})alquílo (C_{1-5}), heterobicicloarílo (C_{8-12})alquílo (C_{1-5}), cicloalquílo (C_{3-12}), heterocicloalquílo (C_{3-12}), bicicloalquílo (C_{9-12}), heterobicicloalquílo (C_{3-12}), arílo (C_{4-12}), heteroarílo (C_{1-10}), bicicloarílo (C_{9-12}) y heterobicicloarílo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_9 y R_{10} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.
 15
 20

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un proceso que comprende:

25 hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

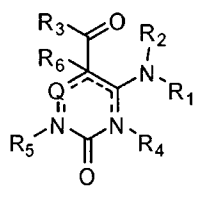


5 con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



10

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula X_3COR_3 bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula



15

en donde

X_1 y X_3 son cada uno independientemente un grupo de partida;

20 Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

25

R_2 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquilo (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

10), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

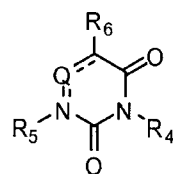
R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), amino alquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

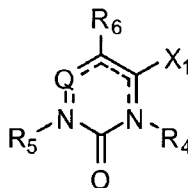
haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅),
 5 arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 10 uno sustituido o no sustituido, o R₇ y R₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R₈ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una variación de cada uno de los procesos
 15 anteriores, el proceso comprende además:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



20 con un compuesto que tiene la fórmula PO(X₁)₃ bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula

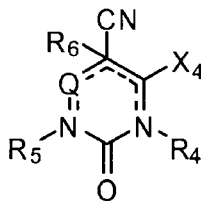


25

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un proceso que comprende:

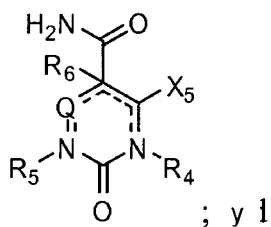
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

5



con un ácido bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula

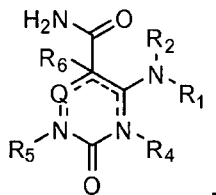
10



; y 1

hacer reaccionar la reacción del producto con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula

15



en donde

X_4 es un grupo de partida;

20

Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-12}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-12}$), heterobicicloalquilo ($\text{C}_3\text{-12}$), arilo ($\text{C}_4\text{-12}$), heteroarilo ($\text{C}_1\text{-10}$), bicicloarilo ($\text{C}_9\text{-12}$) y heterobicicloarilo ($\text{C}_4\text{-12}$), cada uno sustituido o no sustituido;

25

R_2 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6 está ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

5), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se

refiere a un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula



hacer reaccionar el producto de reacción con un ácido bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula



en donde

X_5 es un grupo de partida;

20 Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

25

R_2 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

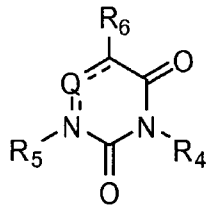
R_3 se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquilo (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), amino alquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

10), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



5

en donde

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

25

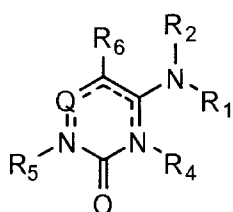
heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo
 5 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅) heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀),
 10 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 15 (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 20 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 25

heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un
 5 enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:

10



en donde

Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 15 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo al hidrógeno;

20 R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxilo, carbonilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 25 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),

sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados

del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 5 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo
 10 (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₇ y R₅ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no
 15 sustituido, con la condición que R₈ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



en donde

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo
 25 (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋

₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo
5 al hidrógeno;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,
10 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), heterobicicloarilo (C₈₋₁₂)alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
15 uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble;

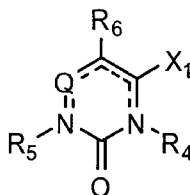
R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido,
25 imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋

10), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 5 10), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}),
 heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo
 (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, con la
 condición que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se
 10 enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,
 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 15 (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
 (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo
 (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
 20 (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo
 (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo
 (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no
 25 sustituido, o R_7 y R_8 se toman juntos para formar un anillo

sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se
5 refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



10 en donde

X_1 es un grupo de partida;

Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, 15 oxicarbonilo, amino, alquilamino(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C_{1-10}), haloalquilo(C_{1-10}), carbonilalquilo(C_{1-3}), tiocarbonilalquilo(C_{1-3}), sulfonilalquilo(C_{1-3}), 20 sulfinilalquilo(C_{1-3}), aminoalquilo(C_{1-10}), iminoalquilo(C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}), arilalquilo(C_{1-10}), heteroarilalquilo(C_{1-5}), bicicloarilo(C_{9-12}) alquilo(C_{1-5}), heterobicicloarilo(C_{8-12}) alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-25} 12), heterocicloalquilo(C_{3-12}), bicicloalquilo(C_{9-12}),

heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀), bicicloarilo(C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que
 5 están enlazados forman de un enlace doble;

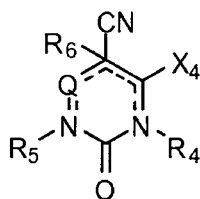
R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃),
 10 tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀), iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅),
 15 heterobicicloarilo (C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂) y heteroarilo(C₁₋₁₀), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

20 R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃),
 25 tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃),

sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃),
 cicloalquilo (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)
 alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅),
 bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₃₋₁₂)
 5 alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂),
 bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂),
 heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no
 sustituido, o R₇ y R₅ se toman juntos para formar un anillo
 10 sustituido o no sustituido, con la condición que R₈ está
 ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un
 enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se
 refiere a un compuesto que tiene la fórmula:

15



en donde

20 X₄ es un grupo de partida;

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 25 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,

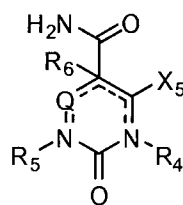
sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃),
 sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀),
 iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅),
 5 heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅),
 heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), bicicloalquilo(C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀),
 10 bicicloarilo(C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno
 sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅
 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están
 enlazados forman de un enlace doble;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,
 15 heteroariloxi, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃),
 sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀),
 iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅),
 20 heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅),
 heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂) y heteroarilo(C₁₋₁₀),
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₆
 25 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte

de un enlace doble; y

R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀), iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), bicicloalquilo(C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀), biciclbarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, o R₇ y R₈ se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R₈ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



en donde

X_5 es un grupo de partida;

Q se selecciona de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionados
 5 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 oxicarbonilo, amino, alquilamino(C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C_{1-10}), haloalquilo(C_{1-10}),
 carbonilalquilo(C_{1-3}), tiocarbonilalquilo(C_{1-3}),
 10 sulfonilalquilo(C_{1-3}), sulfinilalquilo(C_{1-3}), aminoalquilo(C_{1-10}),
 iminoalquilo(C_{1-3}), cicloalquil(C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}),
 heterocicloalquil(C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}), arilalquilo(C_{1-10}),
 heteroarilalquilo(C_{1-5}), bicicloaril(C_{9-12}) alquilo(C_{1-5}),
 heterobicicloaril(C_{8-12}) alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-12}),
 15 heterocicloalquilo(C_{3-12}), bicicloalquilo(C_{9-12}),
 heterobicicloalquilo(C_{3-12}), arilo(C_{4-12}), heteroarilo(C_{1-10}),
 bicicloarilo(C_{9-12}) y heterobicicloarilo(C_{4-12}), cada uno
 sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5
 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están
 20 enlazados forman de un enlace doble;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,
 heteroariloxi, amino, alquilamino(C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C_{1-10}), haloalquilo(C_{1-10}),
 carbonilalquilo(C_{1-3}), tiocarbonilalquilo(C_{1-3}),
 25 sulfonilalquilo(C_{1-3}), sulfinilalquilo(C_{1-3}), aminoalquilo(C_{1-10}),

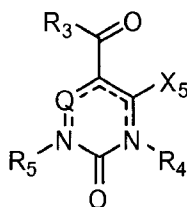
10), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 5 heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}),
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6
 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte
 de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados
 10 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,
 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,
 alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,
 alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 15 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}),
 cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})
 alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}),
 bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})
 alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),
 20 bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}),
 heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no
 sustituido, o R_7 y R_5 se toman juntos para formar un anillo
 sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está
 25 ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un

enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:

5



en donde

X₅ es un grupo de partida;

10

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino(C₁₋₁₀), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₂₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), oxaalquilo(C₁₋₆), oxialquil(C₁₋₄), oxaalquilo(C₁₋₄), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀), iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), bicicloalquilo(C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀), bicicloarilo(C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi,

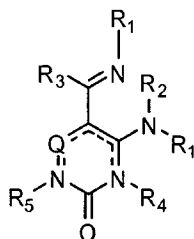
25

- alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃),
- 5 sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀), iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂),
- 10 bicicloalquilo(C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀), bicicloarilo(C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R₄ y R₅ está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble; y
- 15 R₇ y R₈ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₁₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), aminoalquilo(C₁₋₁₀), iminoalquilo(C₁₋₃), cicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂) alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₁₂),
- 20 heterocicloalquilo(C₃₋₁₂),
- 25 bicicloalquilo(C₉₋₁₂),

heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂), heteroarilo(C₁₋₁₀),
 bicicloarilo(C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno
 sustituido o no sustituido, o R₇ y R₅ se toman juntos para formar
 un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R₈
 5 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un
 enlace doble.

En una descripción detallada, la presente invención se
 refiere a un compuesto que tiene la fórmula:

10



en donde

Q se selecciona de CR₇R₈, CO y CS;

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste de
 cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂),
 bicicloalquilo(C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo(C₃₋₁₂), arilo(C₄₋₁₂),
 heteroarilo(C₁₋₁₀), bicicloarilo(C₉₋₁₂) y
 heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no
 20 sustituido;

R₂ es hidrógeno o un sustituyente convertible in vivo
 al hidrógeno;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de amino,
 alquilamino(C₁₋₁₀), alcoxi-amino, sulfonamido, imino,
 25 sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C₂₋₁₀), haloalquilo(C₁₋₁₀),

carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 oxaalquilo (C₁₋₆), oxialquil (C₁₋₄) oxaalquilo (C₁₋₄),
 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀),
 iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 5 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 10 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno
 sustituido o no sustituido;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 15 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀),
 iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 20 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 25 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno

sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 y R_5 está cada uno ausente cuando los átomos a los que están enlazados forman de un enlace doble; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados
 5 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo(C_{1-10}), haloalquilo(C_{1-10}), carbonilalquilo(C_{1-3}), tiocarbonilalquilo(C_{1-3}), sulfonilalquilo(C_{1-3}),
 10 sulfinilalquilo(C_{1-3}), aminoalquilo(C_{1-10}), iminoalquilo(C_{1-3}), cicloalquil(C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}), heterocicloalquil(C_{3-12}) alquilo(C_{1-5}), arilalquilo(C_{1-10}), heteroarilalquilo(C_{1-5}), bicicloaril(C_{9-12}) alquilo(C_{1-5}), heterobicicloaril(C_{8-12}) alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-12}), heterocicloalquilo(C_{3-12}),
 15 bicicloalquilo(C_{9-12}), heterobicicloalquilo(C_{3-12}), arilo(C_{4-12}), heteroarilo(C_{1-10}), bicicloarilo(C_{9-12}) y heterobicicloarilo(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_7 y R_8 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, con la condición que R_8 está
 20 ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, Q es CO. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las
 25 variaciones de arriba, Q es $-CR_7=$.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, L es un alquileo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, L es un alquileo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido.

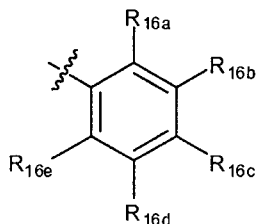
En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 se selecciona del grupo que consiste de arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es un arilo (C_{4-12}) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es un fenilo sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es un bicicloarilo (C_{9-12}) sustituido o no sustituido. En todavía una variación adicional de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es un naftilo sustituido o no sustituido. En aun una

variación adicional de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es un heterobicicloarilo(C_{4-12}) substituido o no substituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxi, alquilo(C_{1-3}), hidroxialquilo(C_{1-3}) y cicloalquilo(C_{3-8}), cada uno substituido o no substituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 es substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, etinilo, n-propanolilo y ciclopropilo.

En todavía otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_1 comprende:

20



en donde

R_{16a} , R_{16b} , R_{16c} , R_{16d} y R_{16e} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxi, alquilo(C₁₋₃) y hidroxialquilo(C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R₂ es hidrógeno.

5 En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R₄ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de
10 arriba, R₄ es un alquilo (C₁₋₃) sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R₄ es metilo.

En una variación de cada una de las descripciones
15 detalladas y las variaciones de arriba, R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo(C₁₋₅), aminoalquilo(C₁₋₁₀), hidroxialquilo(C₁₋₁₀) y cicloalquilo(C₃₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las
20 variaciones de arriba, R₅ se selecciona del grupo que consiste de alquilo(C₁₋₅), aminoalquilo(C₁₋₅), carbonilalquilo(C₁₋₅), hidroxialquilalcoxi(C₁₋₅) alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅) y cicloalquilo(C₃₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido. En todavía otra
25 variación de cada una de las descripciones detalladas y las

variaciones de arriba, R₅ se selecciona del grupo que
 consiste de alquilo(C₁₋₃), alquilamino(C₁₋₃) alquilo(C₁₋₃),
 dialquilamino(C₁₋₃) alquilo(C₁₋₃), terahidrofuranilalquilo(C₁₋₃),
 pirrolidinilalquilo(C₁₋₃), tiazolidinilalquilo(C₁₋₃),
 5 hidroxil-alcan-ona-ilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alcan-ona-ilo(C₁₋₃),
 alquenilo(C₁₋₅), hidroxialquilo(C₁₋₃), N-alcoxi(C₁₋₃)-
 acetamidoalquilo(C₁₋₃), tetrahydro-2H-1,2-oxazina-ona-il-
 alquilo(C₁₋₃), N-alkylsulfinyl((C₁₋₃) alcoxyl(C₁₋₃))-
 aminoalquilo(C₁₋₃), N-alkylsulfinyl((C₁₋₃) alkyl(C₁₋₃))-
 10 aminoalquilo(C₁₋₃), alkylsulfonyl(C₁₋₃) alcoxyl(C₁₋₃)
 alquilo(C₁₋₃), imidazolidin-ona-il-alquilo(C₁₋₃), dihidroxialquilo(C₁₋₅) y isoxazolidin-ona-il-alquilo(C₁₋₃), cada uno
 sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada
 una de las descripciones detalladas y las variaciones de
 15 arriba, R₅ se selecciona del grupo que consiste de etilo,
 propilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 ciclohexilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo,
 terahidrofuranilmetilo, terahidrofuraniletilo,
 pirrolidinilmetilo, tiazolidinilmetilo,
 20 tiazolidiniletilo, hidroxil-propan-ona-ilo, metoxi-propan-
 ona-ilo, butenilo, hidroxibutanilo, N-metoxi-
 acetamidometilo, tetrahydro-2H-1,2-oxazina-ona-il-metilo,
 N-(metilsulfinyletoxi)-aminometilo, N-
 (metilsulfinilpropil)-aminometilo,
 25 metilsulfonyletoximetilo, imidazolidin-ona-il-etilo,

dihidroxibutano y isoxazolidinona-1-metilo.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_5 es un alquilo (C_{1-3}) substituido o no substituido. En todavía otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_5 es metilo.

10 En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de
15 arriba, R_6 es hidrógeno.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}).

En una variación de cada una de las descripciones
20 detalladas y las variaciones de arriba, R_8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R^9 es hidrógeno.

25 En una variación de cada una de las descripciones

detalladas y las variaciones de arriba, R_{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo(C_{1-10}), hidroxialquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-12}), heterocicloalquilo(C_{3-12}) y heteroarilo(C_{1-10}), cada uno
5 sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{10} no se toma junto con R^9 para formar un anillo.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{11} se selecciona
10 del grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi, alquilo(C_{1-10}), hidroxialquilo(C_{1-10}) y heterocicloalquil(C_{3-12}) alquilo(C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{12} se selecciona
15 del grupo que consiste de hidroxilo, cicloalquilo(C_{3-12}) y heterocicloalquilo(C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{13} se selecciona
20 del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo(C_{1-5}) sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2 y 3. En otra variación de cada
25 una de las descripciones detalladas y las variaciones de

arriba, n es 2.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste de
5 hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_{1-5}) y hidroxialquilo(C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, cada R_{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste de
10 hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_{1-5}) y hidroxialquilo(C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{16} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano,
15 carbonilo, alquilo (C_{1-5}) y cicloalquilo(C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{16} es un halo.

En otra variación de cada una de las descripciones
20 detalladas y las variaciones de arriba, R_{16a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido. En todavía otra variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{16a} es un halo.

25 En todavía otra variación de cada una de las

descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{16b} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, carbonilo, alcoxi, alquilo(C_{1-3}) y cicloalquilo(C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En aún otra variación de
 5 cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, R_{16c} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alquilo(C_{1-3}) y hidroxialquilo(C_{1-3}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las descripciones
 10 detalladas y las variaciones de arriba, R_{16c} es un halo.

En una variación de cada una de las descripciones detalladas y las variaciones de arriba, cada uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y/o X_5 es independientemente halo.

Los ejemplos particulares de los compuestos de acuerdo
 15 a la presente invención incluye, pero no se limita a:

(R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-
 20 dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

25 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,3-dimetil-

2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-hidroxi-1,3-dimetil-

2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

2-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-

5 dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)acetato de metilo;

ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-

2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

carboxamido)acético;

10 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbohidrazida;

5-Acetil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-

dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(furan-2-carbonil)-

15 1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-metoxiacetil)-1,3-

dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-(2-

metoxietoxi)acetil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

20 acetato de 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-oxoetilo;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-hidroxiacetil)-1,3-

dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

25 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-

- 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
 6-(4-Yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 5 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
 6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
 10 6-(2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
 tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
 15 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo;
 N-(2-tert-butoxietoxi)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-
 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-
 carboxamida;
 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-
 20 dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-
 carboxamida;
 (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-
 dioxolan-4-il)metoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
 tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
 25 (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-

dihidroxipropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxipropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(5-metilisoxazol-3-carbonil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-oxoacético;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-hidroxiisoxazolidina-2-carbonil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-(3,4-Dihidroxibutoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(2-Hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-6-(2,3-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-

dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-6-(2,5-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(3-Etil-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(2-Aminoetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(piperazine-1-carbonil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N',N',1,3-tetrametil-
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbohidrazida;

3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo;

5 N-(2-tert-butoxietoxi)-3-etil-6-(2-fluoro-4-
yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

3-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-
hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
10 tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo;

N-(2-tert-butoxietoxi)-1-etil-6-(2-fluoro-4-
yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
15 tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

1-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-
hidroxietoxi)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-
20 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de
fenilo;

(R)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-(2-
fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

25 (R)-N-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-

yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietyl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

((R)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-carboxílico;

((S)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-carboxílico;

6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-1,3-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietyl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietyl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-bromo-2-metilfenilamino)-N-(2-hidroxietyl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietyl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-ciclopropil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

5 6-(2-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

3-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

10 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-3-(2-hidroxietil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

3-(2-(dimetilamino)etil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-15 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)Acetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona; 20

N-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiciclobutil)-25 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

carboxamida; y

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-(oxetan-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

En otra descripción detallada, los ejemplos
5 particulares de los compuestos de acuerdo a la presente invención incluye, pero no se limita a:

(R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

10 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-
15 carboxamida;

(R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida; y

N-(2-hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

25 Notar que los compuestos de la presente invención

pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos. Por ejemplo, el compuesto opcionalmente
5 comprende un sustituyente que es convertible *in vivo* a un sustituyente diferente tal como un hidrógeno.

Notar además que el compuesto puede presentarse en una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede comprender un estereoisómero sencillo.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada
15 para administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral. En aún otra variación particular, la composición es un comprimido. En todavía otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada
20 para administración parenteral.

En otro de estos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores, en donde la
25 composición se adapta para la administración por una ruta

seleccionada del grupo que consiste de oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, e intratecalmente.

10 En aún otro de estos aspectos, aquí se proporciona un kit que comprende un compuesto de una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores; e instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar
15 un estado de enfermedad para la cual la composición se administra, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones con respecto a como se administra la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una
20 forma de dosis múltiple.

 En todavía otro de estos aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores; y materiales de empackado. En una
25 variación, el material de empackado comprende un recipiente

para alojar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indique uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad para el cual el compuesto se administra, información de
5 almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra el compuesto. En otra variación, el artículo de la manufactura comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

Además de estos aspectos, se proporciona un método
10 terapéutico que comprende administrar un compuesto de una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores a un sujeto.

En otro de estos aspectos, se proporciona un método para inhibir una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno
15 (MEK) que comprende poner en contacto la MEK con un compuesto de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores.

En aún otro de estos aspectos, aquí se proporciona un método para inhibir una Proteína Cinasa Activada con
20 Mitógeno (MEK) que comprende hacer un compuesto de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores se presente en un sujeto con objeto de inhibir la MEK *in vivo*.

Además de estos aspectos, aquí se proporciona un
25 método para inhibir una Proteína Cinasa Activada con

Mitógeno (MEK) que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la MEK *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con
5 cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores.

En otro de estos aspectos, aquí se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para la cual una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) posee actividad
10 que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad, el método comprende hacer que un compuesto de una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el
15 estado de la enfermedad.

En aún otro de estos aspectos, aquí se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para la cual una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado
20 de la enfermedad, el método comprende administrar un compuesto de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores a un sujeto, en donde el compuesto está presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

25 Además de estos aspectos, aquí se proporciona un

método para tratar un estado de enfermedad para la cual una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad, el método comprende administrar un primer
5 compuesto a un sujeto que se convierte in vivo a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la MEK *in vivo*. Se nota que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o segundo compuestos.

En una variación de cada uno de los métodos anteriores
10 el estado de la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, célula escamosa, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorectal, epidermoide,
15 esofágico, testicular, ginecológico o tiroide); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatitis; enfermedad del riñón; dolor; prevención de implante de
20 blastocito; tratar enfermedades relacionadas a vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis del tumor, enfermedad inflamatoria aguda o crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales
25 como psoriasis, eczema, y escleroderma, diabetes,

144

retinopatía diabética, retinopatía precoz, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide); asma; 5 quimiotaxis de neutrófilo (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto al miocardio y apoplejía y artritis inflamatoria); choque séptico; enfermedades mediadas por célula T donde la supresión inmune sería valiosa (por ejemplo, la prevención del rechazo al transplante de 10 órganos, enfermedad de injerto contra hospedero, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, y artritis reumatoide); aterosclerosis; inhibición de las respuestas de queratinocito para los cócteles del factor de crecimiento; y otras enfermedades.

15 En otra variación de cada uno de los métodos anteriores, la Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) es MEK1. En todavía otra variación de cada uno de los métodos anteriores, la Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) es MEK2.

20 En otro de estos aspectos, se proporciona un método para inhibir una Cinasa Regulada Extracelular (ERK) que comprende poner en contacto el ERK con un compuesto de cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores.

25 En todavía otro de estos aspectos, se proporciona un

método para inhibir Cinasa Regulada Extracelular (ERK) que comprende causar que un compuesto de cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores se presente en un sujeto con objeto de inhibir el ERK in vivo.

5 En aún otro de estos aspectos, se proporciona un método para inhibir Cinasa Regulada Extracelular (ERK) que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la ERK in vivo, el segundo
10 compuesto es un compuesto de acuerdo a cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores.

En una variación de los métodos anteriores, la Cinasa Regulada Extracelular (ERK) es ERK1. En otra variación de los métodos anteriores, la Cinasa Regulada Extracelular
15 (ERK) es ERK2.

En otro de estos aspectos, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una mutación en el gen B-Raf contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad que incluye, por
20 ejemplo, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros tipos de tumor.

En todavía otros de estos aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de cualquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores
25 como un medicamento.

En aún otro de estos aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para inhibir
5 una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK).

Además de estos aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para tratar
10 un estado de enfermedad para el cual una Proteína Cinasa Activada con Mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad.

Todavía además de estos aspectos, la presente
15 invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una de cualesquiera de las descripciones detalladas y variaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos; pancreatitis; enfermedad de riñón; dolor; enfermedades que involucran
20 implantes de blastocito; enfermedades relacionadas con vasculogenesis o angiogenesis; asma; quimiotaxis de neutrófilo; y choque séptico.

Sales, Hidratos, y Profármacos de Inhibidores MEK

25 Se deberá reconocer que los compuestos de la presente

invención pueden presentarse y opcionalmente administrarse en la forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en y el uso de estos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y bases de conformidad con los procedimientos bien conocidos en la técnica.

10 Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente
15 aceptable, por ejemplo, hidrohaluros, tales como clorohidrato, bromohidrato, yodohidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y
20 bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición ácida adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato,
25 arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro,

butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (del ácido mícico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipúrato, clorohidrato, bromohidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Se deberá reconocer que las formas de base libre típicamente diferirán de sus formas de sal respectivas un tanto en las propiedades físicas tales como la solubilidad en los solventes polares, pero de otra manera las sales son equivalente a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, una sal de adición base farmacéuticamente aceptable puede prepararse al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino

incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario y calcio; alcóxido de metal alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases
5 orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Las sales base adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre,
10 férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio y zinc. La sales base orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas substituidas incluyendo las aminas substituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas
15 y resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-
20 etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina
25 y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Se deberá

reconocer que las formas de ácido libre típicamente diferirán de sus formas de sal respectivas un poco en propiedades físicas tales como solubilidad en los solventes polares, pero de otra maneras las sales son equivalentes a
5 sus formas de ácido libres respectivas para los propósitos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden los grupos que contiene nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de
10 alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo y cloruros de tert-butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo, dimetilo, dietilo y diamil sulfatos; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo, decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y cloruros de estearilo,
15 bromuros y yoduros; y haluros de arilalquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

20 Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por los métodos conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos pueden prepararse al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente
25 oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido

permaléico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C.

5 Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse del N-óxido de un material de partida apropiado.

Los derivados de profármaco de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse al
10 modificar los sustituyentes de los compuestos de la presente invención que luego se convierten *in vivo* a un sustituyente diferente. Cabe señalar que en muchas instancias, los profármacos por sí mismos también caen dentro del alcance del rango de los compuestos de acuerdo
15 con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto con un agente carbamillante (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares) o un agente acilante. Los
20 ejemplos adicionales de los métodos para hacer los profármacos se describen en Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985.

También pueden hacerse derivados protegidos de los
25 compuestos de la presente invención. Los ejemplos de las

técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su remoción se pueden encontrar en T. W. Greene, Grupos protectores in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

5 Los compuestos de la presente invención pueden también prepararse convenientemente o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por la
10 recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

 Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se pretende que abarque cualquier
15 compuesto de acuerdo a la presente invención que se utiliza en la forma de una sal del mismo, especialmente donde la sal confiere en el compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o una forma de sal diferente del
20 compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también confiere inicialmente propiedades farmacocinéticamente deseables en el compuesto que no las posee previamente, puede aún afectar positivamente los farmacodinámicos del compuesto con respecto a su
25 actividad terapéutica en el cuerpo. Un ejemplo de una

propiedad farmacocinética que puede afectarse favorablemente es la manera en la cual el compuesto se transporta a través de las membranas de la célula, las cuales de nuevo pueden directamente o positivamente
5 afectar la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente
10 la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto depende usualmente del carácter de la forma de la sal particular del mismo, la cual se utiliza. Alguien de habilidad en la técnica apreciará que una solución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más
15 rápida del compuesto en el cuerpo de un sujeto a tratarse, mientras que las soluciones y suspensiones de lípidos, así como formas de dosis sólidas, resultarán en la absorción menos rápida del compuesto.

20 **Preparación de Inhibidores MEK**

Pueden desarrollarse diversos métodos por la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Notar, sin embargo, que los
25 compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por

otras rutas sintéticas a aquellas planeadas.

Se reconocerá que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con ligaduras a otros átomos que confieren una estereoquímica particular para el compuesto (por ejemplo, centros 5 quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede resultar en la creación de las mezclas de estereoisómero diferentes (esto es, enantiómeros, 10 diaestereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los estereoisómeros posibles diferentes.

Diversos métodos para separar las mezclas de los 15 estereoisómeros diferentes se conocen en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos. Los diaestereómeros pueden luego 20 separarse con objeto de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Los complejos dissociables pueden también usarse para resolver los enantiómeros (por ejemplo, sales diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen típicamente propiedades físicas 25 suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de

155

fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), que pueden separarse fácilmente al tomar la ventaja de estas disparidades. Por ejemplo, los diaestereómeros pueden típicamente separarse por
5 cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que puede usarse para resolver los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica puede encontrarse en
10 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Composiciones que Comprenden Inhibidores MEK

15 Una amplia variedad de composiciones y métodos de administración se pueden usar en conjunto con los compuestos de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes convencionales farmacéuticos, y
20 otros agentes convencionales, farmacéuticamente inactivos. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes adicionales activos pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más de
25 otros agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semi-líquida o sólida, formulada en una manera adecuada para la vía de administración a usarse. Para administración oral, se usan típicamente cápsulas y comprimidos. Para administración parenteral, se usa típicamente la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado como se describe en la presente.

Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención se pueden administrar o co-administrar oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, o intratecalmente. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención se pueden también administrar o co-administrar en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores MEK y composiciones que los comprenden se pueden administrar o co-administrar en cualquier forma de dosificación convencional. La co-administración en el contexto de esta invención se pretende que signifique la administración de más de un agente terapéutico, uno de los

cuales incluye un inhibidor MEK, en el curso de un tratamiento coordinado para alcanzar un mejor resultado clínico. Tal co-administración puede ser también co-extensiva, es decir, se produce durante periodos de tiempo
5 superpuestos.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica puede opcionalmente incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para
10 inyección, solución salina, aceite fijo, polietilen glicol, glicerina, propilen glicol u otro solvente sintético; los agentes antimicrobiales, tales como alcohol de bencilo y parabenos de metilo; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales
15 como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); soluciones amortiguadoras, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos
20 o acidificantes o soluciones amortiguadoras tipo carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tipo ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden opcionalmente incluirse en ampollitas, jeringas desechables o viales de dosis
25 sencillas o múltiples hechos de vidrio, plástico u otro

material adecuado.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben solubilidad insuficiente, se pueden usar los métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos
5 se conocen por aquellos expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, usar co-solventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usando tensoactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como profármacos de los
10 compuestos se pueden también usar en formulación de composiciones farmacéuticas efectivas.

Una vez mezclados o al agregar los compuestos de acuerdo con la presente invención a una composición, se pueden formar una solución, suspensión, emulsión o
15 similares. La forma de la composición resultante dependerá de un número de factores, que incluyen el modo pretendido de administración, y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva necesaria para mejorar la enfermedad que se trata se puede
20 determinar empíricamente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proporcionan opcionalmente para la administración a humanos y animales en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para
25 inhaladores, gránulos, soluciones parenterales estériles o

suspensiones, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptable, preferiblemente las sales de sodio, del mismo. Los compuestos farmacéuticamente terapéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan típicamente y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiples. Las formas de dosis unitarias, como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales e individualmente empacadas como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampolletas y jeringas, comprimidos o cápsulas individualmente empacadas. Las formas de dosis unitaria se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas empacadas en un recipiente sencillo a administrarse en forma de dosis unitaria separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pinta o

galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se separa en los empaques.

Además a uno o más compuestos de acuerdo con la
5 presente invención, la composición puede comprender: un
diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio,
o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato
de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante
tal como almidón, gomas naturales, tales como
10 acaciagelatina en goma, glucosa, melazas,
polvinilpirrolidina, celulosas y derivados del mismo,
povidona, crospovidonas y otros aglutinantes conocidos por
aquellos de experiencia en la técnica. Las composiciones
líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por
15 ejemplo, prepararse al disolver, dispersar, o de otra
manera mezclar un compuesto activo como se define
anteriormente y adyuvantes opcionales farmacéuticos en un
portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina,
dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares,
20 para formar una solución o suspensión. Si se desea, la
composición farmacéutica a administrarse puede también
contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales
como agentes humectantes, agentes emulsificantes, o agentes
solubilizantes, agentes amortiguadores del pH y similares,
25 por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de

181

ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, acetato de trietanolamina de sodio, oleato de trietanolamina, y otros agentes. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación se conocen en la técnica, o serán aparentes, 5 para aquellos expertos en la técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15a Edición, 1975. La composición o formulación a administrarse, en cualquier caso, contendrá una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente 10 invención para reducir la actividad de MEK *in vivo*, de este modo tratando el estado de la enfermedad del sujeto.

Las formas de dosificación o composiciones pueden opcionalmente comprender uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el rango de 0.005% hasta 15 100% (peso/peso) con el balance que comprende substancias adicionales tales como aquellas descritas en la presente. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede opcionalmente comprender cualquiera de uno o más excipientes 20 comúnmente empleados, tales como, por ejemplo grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina de sodio, talco. Tales composiciones incluyen 25 soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos,

polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero no se limitan a, implantes y sistemas de liberación microencapsulados, y biodegradables, polímeros biocompatibles, tales como
5 colágeno, acetato de etilen vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para preparar estas formulaciones se conocen por aquellos expertos en la técnica. Las composiciones pueden opcionalmente contener 0.01%-100%
10 (peso/peso) de uno o más inhibidores MEK, opcionalmente 0.1-95%, y opcionalmente 1-95%.

Las sales, preferiblemente sales de sodio, de los inhibidores se pueden preparar con portadores que protegen el compuesto contra eliminación rápida del cuerpo, tales
15 como formulaciones o recubiertas de liberación por tiempo. Las formulaciones pueden además incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades.

Formulaciones para Administración Oral

20 Las formas de dosificación farmacéuticas orales pueden estar como un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos
25 orales incluyen comprimidos, pastillas masticables y

comprimidos que pueden ser de recubierta entérica, recubierta de azúcar o recubierta de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina suave o dura. Los gránulos y polvos se pueden proporcionar en
5 formas no efervescentes o efervescentes. Cada una se puede combinar con otros ingredientes conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En ciertas descripciones detalladas, los compuestos de acuerdo con la presente invención se proporcionan como
10 formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastilla (para chupar) y similares pueden opcionalmente contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un
15 diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un agente mejorador de flujo; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina,
20 goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato
25 de magnesio o calcio, lycopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolina, sal, manitol y fosfato de dicalcio.

Los ejemplos de agentes mejoradores de flujo que se
5 pueden usar incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes desintegrantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, ácido algínico,
10 almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los pigmentos FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de
15 los mismos; y pigmentos FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como
20 ciclamato de sodio y sacarina, y cualquier número de sabores secados por rocío.

Los ejemplos de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas
25 de compuestos que producen una sensación agradable, tal

como, pero no se limitan a menta y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilen glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno
5 glicol y éter de polioxietilen laurilo.

Los ejemplos de revestimientos anti-eméticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa.

10 Los ejemplos de revestimientos de película que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilen glicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea administración oral, la sal del compuesto
15 puede opcionalmente proporcionarse en una composición que protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un revestimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición se puede
20 también formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede opcionalmente adicionalmente comprender un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las
25 formas unitarias de dosificación pueden opcionalmente

adicionalmente comprender otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se
5 pueden también administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, rociador, goma de mascar o similares. Un jarabe puede opcionalmente comprender, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservadores, pigmentos y colorantes
10 y sabores.

Los compuestos de la presente invención pueden también mezclarse con otros materiales activos que no deterioran la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H₂, y
15 diuréticos. Por ejemplo, si un compuesto se usa para tratar asma o hipertensión, este se puede usar con otros agentes broncodilatadores y antihipertensivos, respectivamente.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en comprimidos que
20 comprenden inhibidores de cinasa de la presente invención incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos de recubierta entérica, debido al revestimiento
25 entérico, resisten la acción ácida del estómago y se

disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos por azúcar pueden ser comprimidos a los cuales se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos
5 recubiertos de película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro revestimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples pueden ser tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión que utiliza las sustancias farmacéuticamente aceptables
10 previamente mencionadas. Los agentes colorantes se pueden también usar en comprimidos. Los agentes saborizantes y edulcorantes se pueden usar en comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

15 Los ejemplos de formas de dosificación líquidas orales que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas
20 de gránulos efervescentes.

Los ejemplos de soluciones acuosas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, elixires y jarabes. Como se usa en la presente, elixires se refiere a preparaciones claras, azucaradas, hidroalcohólicas. Los ejemplos de
25 portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar

en elixires incluyen, pero no se limitan a solventes. Los ejemplos particulares de solventes que se pueden usar incluyen glicerina, sorbitol, alcohol de etilo y jarabe. Como se usa en la presente, jarabes se refieren a
5 soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden opcionalmente además comprender un conservador.

Las emulsiones se refieren a sistemas de dos fases en los cuales un líquido se dispersa en la forma de pequeños
10 glóbulos a través de otro líquido. Las emulsiones pueden opcionalmente ser emulsiones aceite en agua o agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en emulsiones incluyen, pero no se limitan a líquidos no acuosos, agentes emulsificantes
15 y conservadores.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

20 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes pueden
25 opcionalmente usarse en todas de las formas anteriores de

dosificación.

Los ejemplos particulares de conservadores que se pueden usar incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

5 Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que se pueden usar en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos particulares de agentes emulsificantes que se pueden usar incluyen gelatina, acacia, tragacanto,
10 bentonita, y tensoactivos tales como monooleato de polioxietilen sorbitan.

Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes
15 incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina.

Los ejemplos particulares de agentes humectantes que
20 se pueden usar incluyen monostearato de propilen glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietilen glicol y éter de polioxietilen laurilo.

Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico y tartárico.

25 Las fuentes de dióxido de carbono que se pueden usar

en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los pigmentos FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos particulares de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

10 Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula preferiblemente en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación del mismo, se describen en las Patentes de E.U.A. Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una
15 forma de dosificación sólida, la solución, por ejemplo, en un polietilen glicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para administración.

20 Alternativamente, formulaciones orales líquidas o semi-sólidas se pueden preparar al disolver o dispersar el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilen glicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores, y encapsular
25 estas soluciones o suspensiones en conchas de cápsula de

gelatina dura o suave. Otras formulaciones útiles incluyen aquellas establecidas en las Patentes de E.U.A. Nos. Re 28,819 y 4,358,603.

5 **Inyectables, Soluciones, y Emulsiones**

La presente invención se dirige también a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención por administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente. Los inyectables se pueden preparar en cualquier forma convencional, por ejemplo como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en conjunto con inyectables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables pueden comprender también opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH, estabilizadores, aumentadores de solubilidad, y otros agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un

sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de tal manera que se mantiene un nivel constante de dosificación (ver, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 3,710,795) se contempla también en la presente. El porcentaje de
5 compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende altamente de la naturaleza específica del mismo, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones
10 incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente, listos
15 para combinarse con un solvente justo antes del uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listos para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser ya sea
20 acuosas o no acuosas.

Cuando se administra intravenosamente, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), y soluciones
25 que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales

como glucosa, polietilen glicol, y polipropilen glicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden opcionalmente usarse en preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agents antimicrobianos, agentes isotónicos, soluciones amortiguadoras, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsificantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden opcionalmente usarse incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Ringers Lactada y Dextrosa.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden opcionalmente usarse incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de ajonjolí y aceite de cacahuete.

Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas se pueden agregar a preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparaciones se empacan en recipientes de dosis múltiples y así se diseñan para almacenarse y alícuotas múltiples

para removerse. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que se pueden usar incluyen fenoles o cresoles, productos de mercurio, alcohol bencílico, clorobutanol, metilo y ésteres de ácido propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que se pueden usar incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de soluciones amortiguadoras que se pueden usar incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar incluyen clorohidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersantes que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsificantes que se pueden usar incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metal incluyen EDTA.

Los portadores farmacéuticos pueden también incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilen glicol y propilen glicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral se puede ajustar de manera que una inyección

administra una cantidad farmacéuticamente efectiva suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o dosificación a usarse dependerá en última instancia en la edad, peso y
5 condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se pueden empacar en una ampolleta, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración
10 parenteral deberán ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

Los inyectables se pueden diseñar para administración local y sistémica. Típicamente una dosificación terapéuticamente efectiva se formula para contener una
15 concentración de al menos alrededor de 0.1% p/p hasta alrededor de 90% p/p o más, preferiblemente más de 1% p/p del inhibidor MEK a los tejidos tratados. El inhibidor se puede administrar de una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para administrarse en
20 intervalos de tiempo. Se entenderá que la dosificación precisa y duración de tratamiento será en función de la ubicación de donde la composición se administra parenteralmente, el portador y otras variables que se pueden determinar empíricamente usando protocolos de prueba
25 conocidos o por extrapolación de datos de prueba *in vivo* o

in vitro. Cabe señalar que las concentraciones y valores de dosificación pueden también variar con la edad del individuo tratado. Se entiende además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación
5 específicos pueden necesitarse para ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por lo tanto, los rangos de concentración establecidos en la presente se
10 pretende que ejemplifiquen y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

El inhibidor MEK se puede opcionalmente suspender en micronizado u otra forma adecuada o se puede derivar para producir un producto activo más soluble o para producir un
15 profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, que incluyen el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas del estado de la
20 enfermedad y se puede determinar empíricamente.

Polvos Liofilizados

Los compuestos de la presente invención se pueden también preparar como polvos liofilizados, que se pueden
25 reconstituir para administración como soluciones,

emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados se pueden también formular como sólidos o geles.

El polvo estéril, liofilizado, se puede preparar al disolver el compuesto en una solución amortiguadora de fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente
5 adecuado. La filtración estéril posterior de la solución seguida por liofilización bajo condiciones estándar conocidas por aquellos de experiencia en la técnica proporciona la formulación deseada. Brevemente, el polvo liofilizado puede opcionalmente prepararse al disolver
10 dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, alrededor de 1-20%, preferiblemente alrededor de 5 hasta 15%, en una solución amortiguadora adecuada, tales como
15 citrato, fosfato de sodio o potasio u otra solución amortiguadora conocida por aquellos de experiencia en la técnica en, típicamente, alrededor de pH neutro. Entonces, un inhibidor MEK se agrega a la mezcla resultante, preferiblemente arriba de temperatura ambiente, más
20 preferiblemente a alrededor de 30-35°C, y agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye al agregar más solución amortiguadora a una concentración deseada. La mezcla resultante se filtra estéril o trata para remover partículas y para asegurar la esterilidad, y distribuir en
25 viales para liofilización. Cada vial puede contener una

dosificación sencilla o dosificaciones múltiples del inhibidor.

Administración Tópica

5 Los compuestos de la presente invención se pueden también administrar como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas se pueden usar para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como

10 cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, pigmentos, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, rocíos, supositorios, vendas, parches cutáneos o cualquiera de otras formulaciones adecuadas para administración tópica.

15 Los inhibidores MEK se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tales como por inhalación (ver, Patente de E.U.A. Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, que describen aerosoles para suministrar un esteroide útil para tratar enfermedades inflamatorias, particularmente asma).

20 Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación

25 tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micrones,

preferiblemente menos de 10 micrones.

Los inhibidores se pueden también formular para aplicación local o tópica, tales como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para suministro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. Las soluciones nasales del inhibidor MEK solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden también administrar.

Formulaciones para Otras Vías de Administración

Dependiendo del estado de la enfermedad que se trata, otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal, se pueden también usar. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o suavizan con la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en

supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbocera, (polioxietilen glicol) y mezclas adecuadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diferentes bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar ya sea por el método de compresión o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es alrededor de 2 hasta 3 gm. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se pueden fabricar usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos como para las formulaciones de administración oral.

Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y de comprimidos que pueden opcionalmente usarse con compuestos de la presente invención. Es de notar que estas formulaciones pueden variarse dependiendo del compuesto particular a usarse y la indicación para la cual la formulación se va a usar.

FORMULACION ORAL

	Compuesto de la presente invención	10-100 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	105 mg
	Hidróxido de sodio	18 mg
5	Saborizante	
	Agua	c.s. hasta 100 mL

FORMULACION INTRAVENOSA

	Compuesto de la presente invención	0.1-10 mg
10	Monohidrato de dextrosa	c.s. para hacer isotónica
	Monohidrato de ácido cítrico	1.05 mg
	Hidróxido de sodio	0.18 mg
	Agua para inyección	c.s. hasta 1.0 mL

15

FORMULACION DE COMPRIMIDO

	Compuesto de la presente invención	1%
	Celulosa microcristalina	73%
	Ácido esteárico	25%
20	Sílice coloidal	1%.

Kits que Comprenden Inhibidores MEK

La invención también se dirige a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con MEK. Es de notar que las enfermedades se pretenden que

cubran todas las afecciones para las cuales la actividad que poseen MEK contribuye a la patología y/o sintomatología de la afección.

En una descripción detallada, se proporciona un kit
5 que comprende una composición que comprende al menos un
inhibidor de la presente invención en combinación con
instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado
de la enfermedad para el cual la composición se
administrará, la información de almacenamiento, información
10 de dosificación e/o instrucciones con respecto a cómo
administrar la composición. El kit también puede comprender
materiales de empackado. El material de empackado puede
comprender un recipiente para alojar la composición. El kit
también puede opcionalmente comprender componentes
15 adicionales, tales como jeringas para administración de la
composición. El kit puede comprender la composición en
formas de dosis sencilla o múltiple.

En otra descripción detallada, un artículo de
fabricación se proporciona que comprende una composición
20 que comprende al menos un inhibidor de la presente
invención en combinación con materiales empackados. El
material empackado puede comprender un recipiente para
alojar la composición. El recipiente puede opcionalmente
comprender una etiqueta que indica el estado de la
25 enfermedad para el cual la composición es para

administrarse, información de almacenaje, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a cómo administrar la composición. El kit puede también opcionalmente comprender componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis múltiples o sencillas.

Notar que el material empacado usado en kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o un paquete de papel aluminio dividido. El recipiente puede estar en cualquier forma o formación convencional como se conoce en la técnica que se hace de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, una botella o bote de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para mantener un "relleno" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente), o un envase alveolado con dosis individuales para presionar fuera del empaque de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo una caja de cartón convencional no deberá generalmente usarse para mantener una suspensión líquida. Es posible que más de un recipiente pueda usarse junto en un paquete sencillo para

comercializar una forma de dosificación sencilla. Por ejemplo, los comprimidos pueden contenerse en una botella que esta a su vez contenida dentro de una caja. Típicamente el kit incluye direcciones para la administración de los
5 componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o
10 cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico que prescribe.

Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es un llamado envase alveolado. Los envases alveolados son bien conocidos en la industria de
15 empaquetado y se usan ampliamente para el empaquetado de formas de dosificación unitaria farmacéutica (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases alveolados generalmente consisten de una lámina de material relativamente duro que se cubre con un papel aluminio de un material plástico
20 preferiblemente transparente. Durante el proceso de empaquetado se forman cavidades en el papel de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales para empaquetarse o pueden tener el tamaño y forma para acomodar comprimidos y/o cápsulas
25 múltiples para empaquetarse. Después, los comprimidos o

cápsulas se colocan en las cavidades de esta manera y la lámina de material relativamente duro se sella contra el papel de plástico en la cara del papel aluminio que es opuesta de la dirección en la cual las cavidades se
5 formaron. Como un resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, como se desee, en las cavidades entre el papel de plástico y la lámina. Preferiblemente la resistencia de la lámina es de tal manera que los comprimidos o cápsulas pueden removerse
10 del envase alveolado al aplicar presión manualmente en las cavidades por ello una abertura se forma en la lámina en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula luego puede removerse por medio de la abertura.

Otra descripción detallada específica de un kit es un
15 dosificador diseñado para dosificar las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso pretendido. Preferiblemente, el dosificador se equipa con un auxiliar de memoria, para facilitar además el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal auxiliar de memoria es un contador mecánico que
20 indica el número de dosis diarias que se han dosificado. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es una memoria de microplaqueta que funciona con batería acoplada con un lector de cristal líquido, o señal de recordatorio oíble que, por ejemplo, lee la fecha en que la última dosis
25 diaria se ha tomado y/o recuerda cuando la siguiente dosis

se tomará.

Dosificación, Hospedero y Seguridad

Los compuestos de la presente invención son estables y
5 pueden usarse de manera segura. En particular, los
compuestos de la presente invención son útiles como
inhibidores MEK para una variedad de sujetos (por ejemplo,
humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos). La dosis
óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como,
10 por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del
sujeto, la vía de administración, y propiedades específicas
del compuesto particular a usarse. En general, la dosis
diaria para administración oral a un adulto (peso corporal
de alrededor de 60 kg) es alrededor de 1 hasta 1000 mg,
15 alrededor de 3 hasta 300 mg, o alrededor de 10 hasta 200
mg. Se apreciará que la dosis diaria puede darse en una
administración sencilla o en porciones múltiples (por
ejemplo, 2 ó 3) al día.

20 Terapias de Combinación

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden
tener un efecto aditivo terapéutico o sinérgico con
inhibidores MEK de acuerdo con la presente invención. Tales
agentes terapéuticos pueden combinarse aditivamente o
25 sinérgicamente con los inhibidores MEK para inhibir el

crecimiento celular indeseable, tal como el crecimiento celular inapropiado que resulta de condiciones benignas indeseables o crecimiento de tumor.

En una descripción detallada, se proporciona un método
5 para tratar un estado de enfermedad proliferativo celular que comprende tratar células con un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con un agente anti-proliferativo, en donde las células se tratan con el compuesto de acuerdo con la presente invención anterior, al
10 mismo tiempo, y/o después de que las células se tratan con el agente anti-proliferativo, referido en la presente como terapia de combinación. Notar que el tratamiento de un agente antes del otro es referido en la presente como terapia secuencial, aún si los agentes también se
15 administran juntos. Notar que la terapia de combinación se pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o después uno del otro (terapia secuencial) así como cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse
20 en combinación con inhibidores MEK incluyen, pero no se limitan a, agentes anticáncer, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, y agentes biológicos.

Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales
25 que tienen la capacidad de substituir grupos alquilo por

iones de hidrógeno. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, 5 mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), sulfonatos de alquilalcona (por ejemplo busulfan), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina, y procarbazona), compuestos de platino (carboplastina y cisplatina). Estos compuestos 10 reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo, e imidazol. Bajo condiciones fisiológicas, estos fármacos ionizan y producen iones positivamente cargados que se enlazan a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, llevando a detener el ciclo celular 15 y/o muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor MEK y un agente alquilante puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reduce los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

20 Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se producen en una manera similar a los antibióticos como una modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, 25 epirubicina, idarubicina y antracendiona), mitomicina C,

bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular al dirigir componentes celulares diferentes. Por ejemplo, las antraciclinas se considera generalmente que interfieren con
5 la acción de topoisomerasa II del ADN en las regiones del ADN transcripcionalmente activo, que lleva a escisiones de la hebra de ADN. La bleomicina se considera generalmente para quelar el hierro y forma un complejo activado, que luego se enlaza a bases de ADN, provocando las escisiones
10 de hebra y la muerte celular. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de MEK y un agente antibiótico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quinioterapéuticos.

15 Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de células de cáncer. Las células de cáncer activamente proliferativas requieren continuas síntesis de grandes cantidades de ácidos
20 nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben las enzimas de replicación de ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y
25 ARN y/o metabolismo de aminoácido y síntesis de proteína

también. Al interferir con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retardar o detener el crecimiento de las células de cáncer. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentoestatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, y gemcitabina. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente antimetabólico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y desarrollo de sus órganos objetivo. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides del sexo y sus derivados y análogos del mismo, tales como estrógenos, andrógenos, y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores para los esteroides del sexo para regular completamente la expresión del receptor y la transcripción de genes vitales. Los ejemplos de tales agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo dietilestibestrol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifen, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inhibidores de aromatasa (por

ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol),
cetoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de
megestrol y mifepristona. La terapia de combinación
incluyendo un inhibidor MEK y un agente hormonal puede
5 tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir
efectos colaterales asociados con estos agentes
quimioterapéuticos.

Los agentes derivados de plantas son un grupo de
fármacos que se derivan de plantas o modificados con base
10 en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de
agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan
a, alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina,
vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por
ejemplo, etoposido (VP-16) y teniposido (VM-26)), taxanos
15 (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes
derivados de plantas generalmente actúan como agentes
antimicóticos que enlazan a la tubulina e inhiben la
mitosis. Las podofilotoxinas tales como etoposido se
consideran para interferir con la síntesis de ADN al
20 interactuar con topoisomerasa II, llevando a la escisión de
la hebra de ADN. La terapia de combinación incluyendo un
inhibidor MEK y un agente derivado de plantas puede tener
efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos
colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que producen regresión de cáncer/tumor cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, proteína inmuno-moduladoras tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos del tumor, genes supresores del tumor, y vacunas para el cáncer. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor MEK y un agente biológico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer, aumentar las respuestas inmunes del paciente para señales tumorígenas, y reducir los efectos colaterales potenciales asociados con este agente quimioterapéutico.

Las citoquinas poseen actividad inmunomoduladora profunda. Algunas citoquinas tales como interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferón han demostrado actividad antitumor y se han aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal metastático y melanoma maligno metastático. La IL-2 es un factor de crecimiento de célula T que es central para respuestas inmunes mediadas por célula T. Los efectos antitumor selectivos de IL-2 en algunos pacientes se consideran que es el resultado de una respuesta inmune mediada por célula que discrimina entre auto y no auto. Los ejemplos de interleucinas que pueden usarse en conjunto con el inhibidor de cinasa incluyen, pero no se limitan a,

interleucina 2 (IL-2), e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con las actividades traslapadas, todos de los subtipos IFN
5 dentro del alcance de la presente invención. El IFN ha demostrado actividad contra muchas malignidades sólidas y hematológicas, la última parece ser particularmente sensible.

Otras citoquinas que pueden usarse en conjunto con un
10 inhibidor MEK incluyen aquellas citoquinas que producen efectos profundos en la hematopoyesis y funciones inmunes. Los ejemplos de tales citoquinas incluyen, pero no se limitan a eritropoyetina, granulocito-CSF (filgrastin), y granulocito, macrófago-CSF (sargramostim). Estas citoquinas
15 pueden usarse en conjunto con un inhibidor MEK para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

Otros agentes inmuno-moduladores diferentes a las citoquinas también pueden usarse en conjunto con un inhibidor MEK para inhibir el crecimiento celular anormal.
20 Los ejemplos de tales agentes inmuno-moduladores incluyen, pero no se limitan a bacilo Calmette-Guerin, levamisol, y octreotido, un octapéptido de larga duración que imita los efectos de la somoestatina de la hormona que se presenta naturalmente.

Los anticuerpos monoclonales contra los antígenos de tumor son anticuerpos producidos contra los antígenos expresados por tumores, preferiblemente antígenos específicos del tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) se eleva contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama incluyendo cáncer de mama metastático. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con más enfermedades agresivas y prognosis pobres en la clínica. El HERCEPTIN® se usa como un agente sencillo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. La terapia de combinación incluyendo inhibidor MEK y HERCEPTIN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en tumores, especialmente en cánceres metastáticos.

Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor es RITUXAN® (Rituximab) que se eleva contra CD20 en células de linfoma y selectivamente elimina células B maduras y pre-B CD20⁺ malignas y normales. El RITUXAN® se usa como agente sencillo para el tratamiento de pacientes con linfoma no de Hodgkin de célula B, CD20⁺, folicular o de grado menor recurrente o refractorio. La terapia de combinación incluyendo inhibidor MEK y RITUXAN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos no solamente en

el linfoma, sino también en otras formas o tipos de tumores malignos.

Los genes supresores del tumor son genes que funcionan para inhibir el crecimiento celular y los ciclos de
5 división, de esta manera previenen el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en los genes supresores del tumor provocan que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibitoras, vencer los puntos de verificación del ciclo celular y resultando en una
10 velocidad superior del crecimiento celular controlado - cáncer. Los ejemplos de los genes supresores del tumor incluyen, pero no se limitan a, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.

El DPC-4 está involucrado en cáncer pancreático y
15 participa en una trayectoria citoplásmica que inhibe la división celular. El NF-1 se codifica para una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplásmica. El NF-1 se involucra en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y leucemia mieloide. El NF-2 codifica una proteína
20 nuclear que está involucrada en meningioma, schwannoma, y ependimoma del sistema nervioso. El RB se codifica para la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor principal del ciclo celular. El RB está involucrado en retinoblastoma así como cáncer de hueso, vejiga, pulmón de
25 célula pequeña y de mama. El P53 se codifica para la proteína

p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. La mutación e/o inacción de p53 se encuentra en un rango amplio de cánceres. El WT1 está involucrado en el tumor de Wilms de los riñones. El BRCA1 está involucrado en cáncer de mama y ovarios y BRCA2 está involucrado en cáncer de mama. El gen supresor del tumor puede transferirse en las células del tumor donde produce sus funciones supresoras del tumor. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor MEK y un supresor de tumor puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en pacientes que padecen de varias formas de cánceres.

Las vacunas de cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmune específica del cuerpo a los tumores. La mayoría de las vacunas de cáncer bajo investigación y desarrollo y ensayos clínicos son antígenos asociados con el tumor (TAA, por sus siglas en inglés). Los TAA son estructuras (esto es proteínas, enzimas o carbohidratos) que están presentes en células de tumor y relativamente ausentes o disminuidas en células normales. En virtud de ser casi únicos a la célula de tumor, los TAA proporcionan objetivos para el sistema inmune para reconocer y provocar su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, pero no se limitan a gangliosidas (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), fenoproteína alfa (AFP), antígeno carcinoembriónico (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo cánceres de mama, pulmón, gástrico, y páncreas), antígenos asociados al melanoma

(MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos E6 y E7 de virus de papiloma, células enteras o porciones/lisados de células de tumor antólogo y células de tumor alogénico.

Puede usarse un adyuvante para aumentar la respuesta
5 inmune a TAA. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, bacilo Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxina, hemocianina de lapa gigante (GKLH, por sus siglas en inglés), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonia de granulocito-
10 marófago (GM-CSF, por sus siglas en inglés) y citoxano, un agente quimioterapéutico que se considera que reduce la supresión inducida por tumor cuando se da en dosis bajas.

Los ejemplos adicionales de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con inhibidores MEK incluyen,
15 pero no se limitan a, inhibidores de señalización P13/Akt. Los ejemplos de inhibidores P13/Akt que se pueden usar en combinación con inhibidores MEK incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidermal humano (HER2). Los ejemplos de
20 inhibidores HER2 incluyen, pero no se limitan a, Herceptin® (Trastruzumab) y Tykerb® (Lapatinib). Tykerb®, una molécula pequeña que se puede administrar oralmente, inhibe los componentes de tirosina cinasa de receptores ErbB1 y ErbB2. La estimulación de ErbB1 y ErbB2 se asocia con
25 proliferación celular y con procesos múltiples involucrados

en progresión de tumor, invasión, y metástasis. La sobre-
expresión de estos receptores se ha reportado en una
variedad de tumores humanos y se asocia con prognosis pobre
y reducida en sobrevivencia general.

5 Ejemplos todavía adicionales de agentes terapéuticos que
se pueden usar en combinación con inhibidores MEK incluyen,
pero no se limitan a, inhibidores deacetilasa de histona
(HDAC). Los ejemplos de inhibidores HDAC que se pueden usar en
combinación con inhibidores MEK incluyen, pero no se limitan
10 a, ácido hidroxámico subroilanyluro (SAHA).

EJEMPLOS:

Preparación de Inhibidores MEK

Pueden desarrollarse varios métodos para sintetizar
15 compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos
representativos para sintetizar estos compuestos se
proporcionan en los Ejemplos. Se nota, sin embargo, que los
compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse
por otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

20 Se reconocerá que ciertos compuestos de acuerdo con la
presente invención tienen átomos con ligaduras a otros átomos
que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por
ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los
compuestos de acuerdo con la presente invención puede resultar
25 en la creación de mezclas de estereoisómeros diferentes (esto

es, enantiómeros, diaestereómeros). Salvo que se especifique una estereoquímica particular, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los estereoisómeros posibles diferentes.

5 Varios métodos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros se conocen en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos. Los
10 diaestereómeros pueden entonces separarse con objeto de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Los complejos disociables pueden también usarse para resolver enantiómeros (por ejemplo sales diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen típicamente
15 propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separarse fácilmente al tomar ventaja de estas desemejanzas. Por ejemplo, los diaestereómeros típicamente pueden separarse
20 por cromatografía o por técnicas de separación/resolución con base en diferencias en solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica pueden encontrarse en Jean Jacques Andre Collet,

Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como una sal de adición ácida
5 farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición base farmacéuticamente aceptable de un compuesto puede prepararse al hacer reaccionar la forma ácida libre del
10 compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicas y orgánicas apropiados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se establecen en la sección de definiciones de esta Solicitud. Alternativamente, las formas
15 de sal de los compuestos pueden prepararse usando sales de los materiales o intermediarios de partida.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos pueden prepararse de la correspondiente forma de sal de adición ácida o sal de adición base correspondiente.
20 Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición ácida puede convertirse a la correspondiente base libre al tratar con una base apropiada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto en una forma de sal de adición base puede

convertirse al correspondiente ácido libre al tratar con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc).

Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos pueden prepararse al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permálico, ácido perbenzónico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse del N-óxido de un material de partida apropiado.

Los compuestos en una forma no oxidada pueden prepararse de N-óxidos de los compuestos al tratar con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxanos acuoso, o similares) a 0 hasta 80°C.

Los derivados de profármacos de los compuestos pueden prepararse por métodos conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales ver Saulnier et al. (1994), Bioorganic

and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto no derivado con un agente carbamilo apropiado (por ejemplo, cloruro de 1,1-aciloxialquilcarbono, carbonato de para-nitrofenilo, o
5 similares).

Los derivados protectores de los compuestos pueden hacerse por métodos conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las
10 técnicas que aplican a la creación de grupos protectores y su remoción puede encontrarse en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden
15 prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos tales
20 como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden también prepararse como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para
25 formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separar los

diaestereómeros y recuperar el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diaestereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales
5 diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubulidades, reactividad, etc.) y puede separarse rápidamente al tomar ventaja de estas desemejanzas. Los diaestereómeros pueden separarse por
10 cromatografía o, preferiblemente, por técnicas de separación/resolución, con base en las diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro luego se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquiera de los medios prácticos que no resultarían en racemización. Una
15 descripción más detallada de las técnicas que aplican a la resolución de estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

20 Como se usa en la presente los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas de reacción y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American
Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Se usan
25 generalmente las abreviaturas de letra sencilla o tres letras

estándares para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se note de otra manera. A menos que se note de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen de distribuidores
 5 comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a través de la especificación:

	μL (microlitros);	Ac (acetilo)
	atm (atmósfera)	ATP (Trifosfatasa de Adenosina)
10	BOC (tert-butiloxicarbonil)	BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)
	BSA (Albúmina de Suero Bovino)	CBZ (benciloxicarbonilo)
15	CDI (1,1-carbonildiimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
	DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
	DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)
	DMF (N,N-dimetilformamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)
20	DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (clorohidrato de etilcarbodiimida)
	EDTA (ácido etilendiamintetraacético)	Et (etilo)
25	Et ₂ O (éter de dietilo)	EtOAc (acetato de etilo)

	Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo)	g (gramos)
	h (horas)	HOAc o ACOH (ácido acético)
5	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
	HPLC (cromatografía líquida de alta presión)	Hz (Hertz)
	i.v. (intravenoso)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
10	i-PrOH (isopropanol)	L (litros)
	M (Molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
	Me (metilo)	MeOH (Metanol)
	mg (miligramos)	MHz (megahertz)
15	min (minutos)	mL (mililitros)
	mM (milimolar)	mmol (milimoles)
	mol (moles)	MOPS (ácido morfolinpropansulfónico)
	pf (punto de fusión)	NaOAc (acetato de sodio)
20	OMe (metoxi)	psi (libras por pulgada cuadrada);
	FI (fase inversa)	TA (temperatura ambiente)
	SPA (Ensayo de Proximidad de Escintilación)	TBAF (fluoruro de tetra n-butilamonio)
25	TBS (t-butildimetilsililo)	tBu (tert-butilo)

TEA (triethylamina)	TFA	(ácido
	trifluoroacético)	
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)	
TIPS (triisopropilsililo)	CCD	(cromatografía de
5	capa delgada)	
TMS (trimetilsililo)	TMSE	(2-
	(trimetilsilil)etilo)	
Tr	(tiempo de retención)	

Todas las referencias a éter o Et₂O son para éter de
 10 dietilo, y salmuera se refiere a una solución acuosa
 saturada de NaCl. A menos que se indique de otra manera,
 todas las temperaturas se expresan en °C (grados
 centígrados). Todas las reacciones se conducen bajo una
 atmósfera inerte a TA a menos que se note de otra manera.

15 Los espectros de ¹H RMN se registraron en un Bruker Avance
 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón
 (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de
 Hercios (Hz). Los patrones de empalme describen multiplicidades
 aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t
 20 (triplete), q (cuarteto), m (multiplito), br (amplio).

Los espectros de masa de baja resolución (EM) y los
 datos de pureza de compuestos se adquirieron en un sistema
 de cuatro polos sencillo Waters ZQ CL/EM equipado con una
 fuente de ionización por electroroció (ESI), detector de UV
 25 (220 y 254 nm), y detector de difracción de luz evaporativa

(ELSD). La cromatografía de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice E. Merck de 0.25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido etanólico fosfomolibdico al 5%, solución de ninhidrina o p-anisaldehído. La
5 cromatografía de columna instantánea se realizó en gel de sílice (230-400 malla, Merck).

Los materiales y reactivos de partida usados para preparar estos compuestos están ya sea disponibles de fuentes comerciales tales como la Aldrich Chemical Company
10 (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse por métodos bien conocidos para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, siguiendo los procedimientos descritos en tales referencias estándares como Fieser and Fieser's Reagents for Organic
15 Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compuestos, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4a ed., John
20 Wiley and Sons, New York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989.

La descripción completa de todos los documentos citados a través de esta solicitud se incorporan en la presente para referencia.

Esquemas de Reacción Sintéticos para Compuestos de la Presente Invención

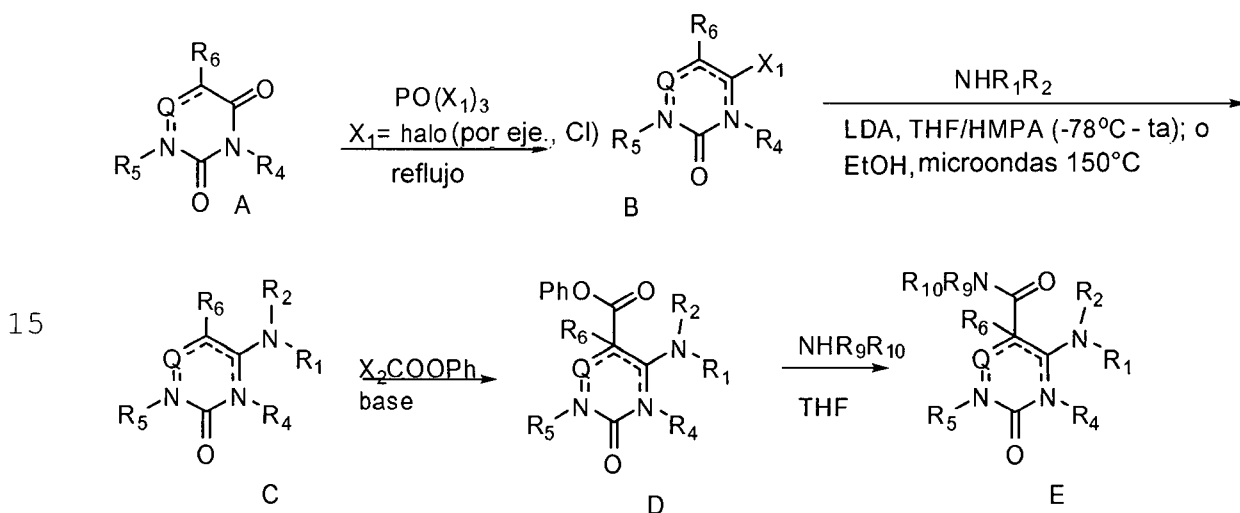
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas de reacción mostrados enseguida. Otros esquemas de reacción podrían idearse fácilmente por aquellos expertos en la técnica. También se apreciaría que una variedad de solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción diferentes pueden variarse para optimizar los rendimientos de las reacciones.

En las reacciones descritas de aquí en adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos ver T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Una ruta sintética general para producir compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de Reacción 1. El compuesto A se hace reaccionar con $PO(X_1)_3$, donde X_1 es halo (por ejemplo, Cl), bajo reflujo para proporcionar el compuesto B. El acoplamiento del compuesto B con una anilina usando, por ejemplo, LDA o BuLi a $-78 - 0^\circ C$, o bajo

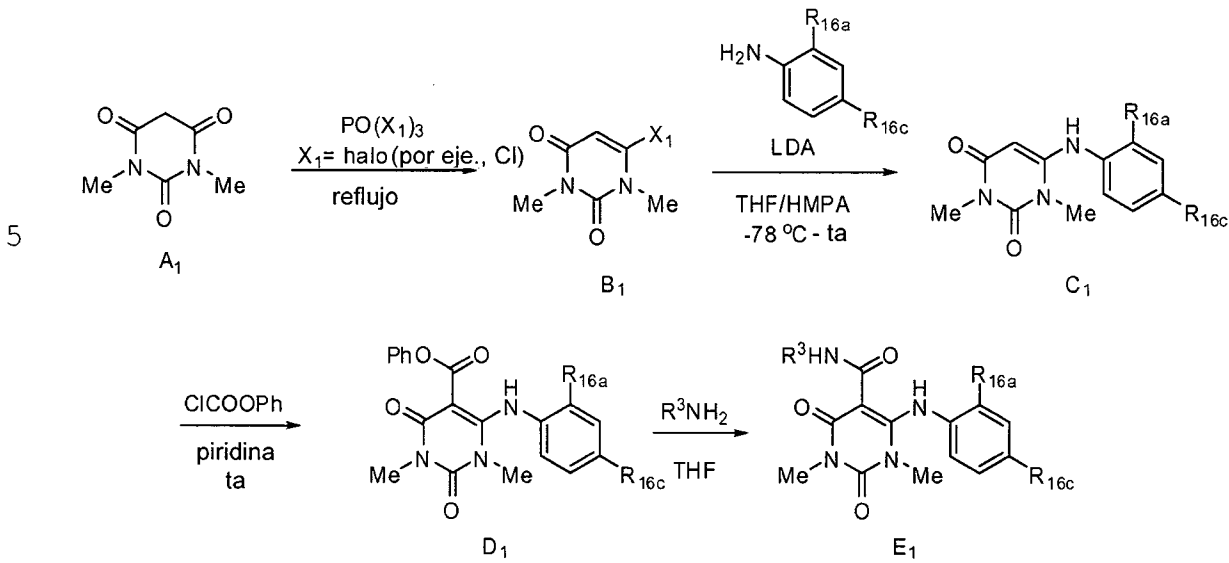
condiciones de calentamiento en microondas a 50 - 200°C, proporciona el compuesto C. El compuesto C se trata entonces con cloroformiato de fenilo y una base, tal como Et₃N o piridina, para dar el compuesto D. Finalmente, el desplazamiento del grupo fenil con una amina bajo calentamiento convencional o condiciones de calentamiento en microondas tanto a 50 - 150°C, da los compuestos de la presente invención (Compuestos E).

10 **Esquema de reacción 1:**

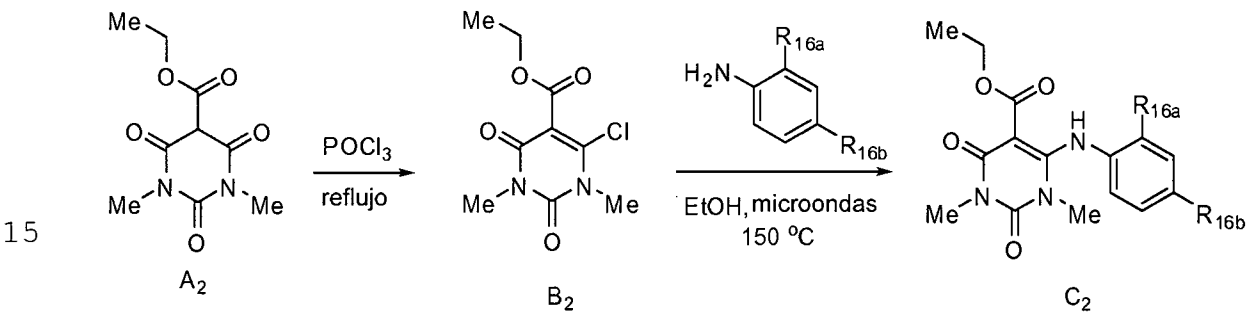


En descripciones detalladas particulares, la ruta descrita en conexión con el Esquema de reacción 1 puede usarse para producir los compuestos descritos en los Esquemas de reacción 1a y 1b.

Esquema de reacción 1a:

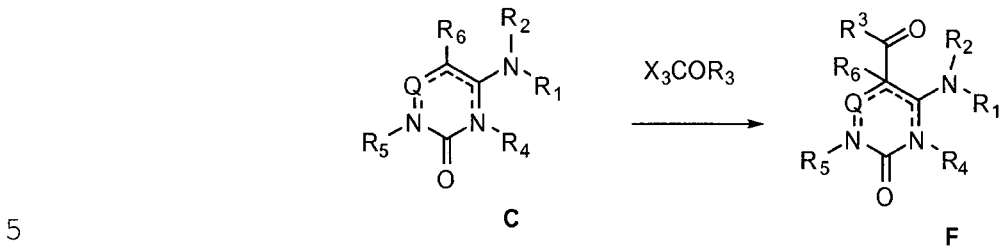


Esquema de reacción 1b:



Una ruta sintética para producir otros compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de Reacción 2. La acilación del compuesto C con un reactivo acilante da los compuestos de la presente invención (Compuestos F).

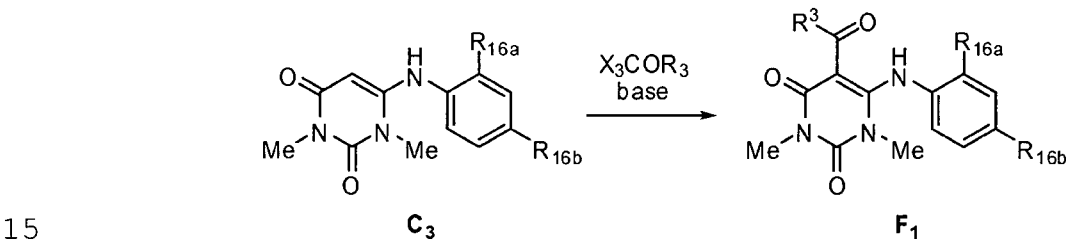
Esquema de reacción 2:



En descripciones detalladas particulares, la ruta descrita en conexión con el Esquema de reacción 2 puede usarse para producir los compuestos descritos en el Esquema de reacción 2a.

10

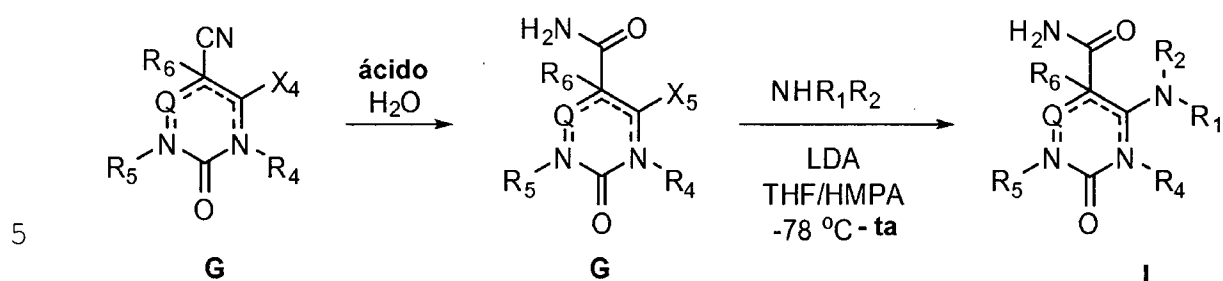
Esquema de reacción 2a:



Una ruta sintética para producir otros compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de Reacción 3. La hidrólisis ácida del compuesto G proporciona el compuesto H, que luego se acopla con una anilina para dar los compuestos de la presente invención (Compuestos I).

25

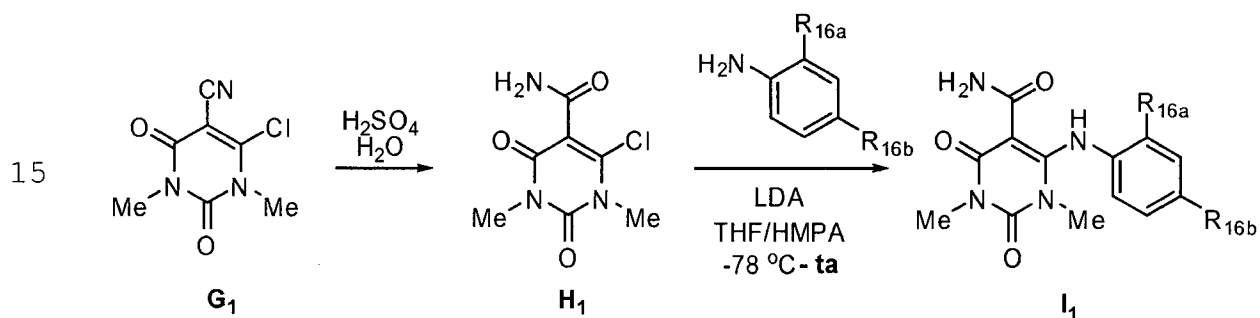
Esquema de reacción 3:



En descripciones detalladas particulares, la ruta descrita en conexión con el Esquema de reacción 3 puede usarse para producir los compuestos descritos en el Esquema de reacción 3a.

10

Esquema de reacción 3a:



Una ruta sintética para producir otros compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema de Reacción 4. El acoplamiento del compuesto J con una anilina proporciona el compuesto K, que luego se hidroliza para dar el compuesto de la presente invención (Compuestos L).

20

1200, un horno Berger TCM 2000, y un inyector automático Alcott 718. El sistema integrado puede controlarse por el software BI-SFC Chemstation versión 3.4. La detección puede realizarse con un detector Waters ZQ 2000 operado en modo
5 positivo con una interface ESI y un rango de barrido desde 200-800 Da con 0.5 segundo por barrido. Las separaciones cromatográficas pueden realizarse en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H, o ChiralCel OJ-H (5 μ , 4.6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con
10 metanol al 10 hasta 40% como el modificador y con o sin acetato de amonio (10 mM). Puede utilizarse cualquiera de una variedad de velocidades de flujo incluyendo, por ejemplo, 1.5 ó 3.5 mL/min con un presión de entrada colocada a 100 bar. Adicionalmente, puede usarse una variedad de condiciones de
15 inyección de muestra incluyendo, por ejemplo, inyecciones de muestra de ya sea 5 ó 10 μ L en metanol a 0.1 mg/mL en concentración.

En otra variación, se realizan las separaciones quirales preparativas usando el sistema de purificación Berger
20 MultiGram II SFC. Por ejemplo, las muestras pueden cargarse en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 μ). En variaciones particulares, la velocidad de flujo para la separación puede ser 70 mL/min, el volumen de inyección hasta 2 mL, y la presión de entrada establecida a 130 bar. Pueden aplicarse
25 inyecciones apiladas para incrementar la eficiencia.

En cada uno de los procedimientos de reacción o esquemas de reacción anteriores, los diversos substituyentes pueden seleccionarse de entre los diversos substituyentes enseñados de otra manera en la presente.

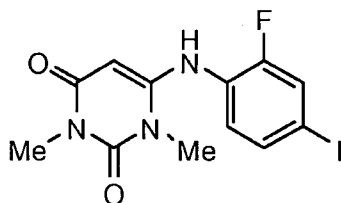
5 Las descripciones de las síntesis de los compuestos particulares de acuerdo con la presente invención con base en el esquema de reacción anterior se establecen en la presente.

Ejemplos de inhibidores MEK

10 La presente invención se ejemplifica además, pero no se limita por, los siguientes ejemplos que describen la síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H, 3H)-diona

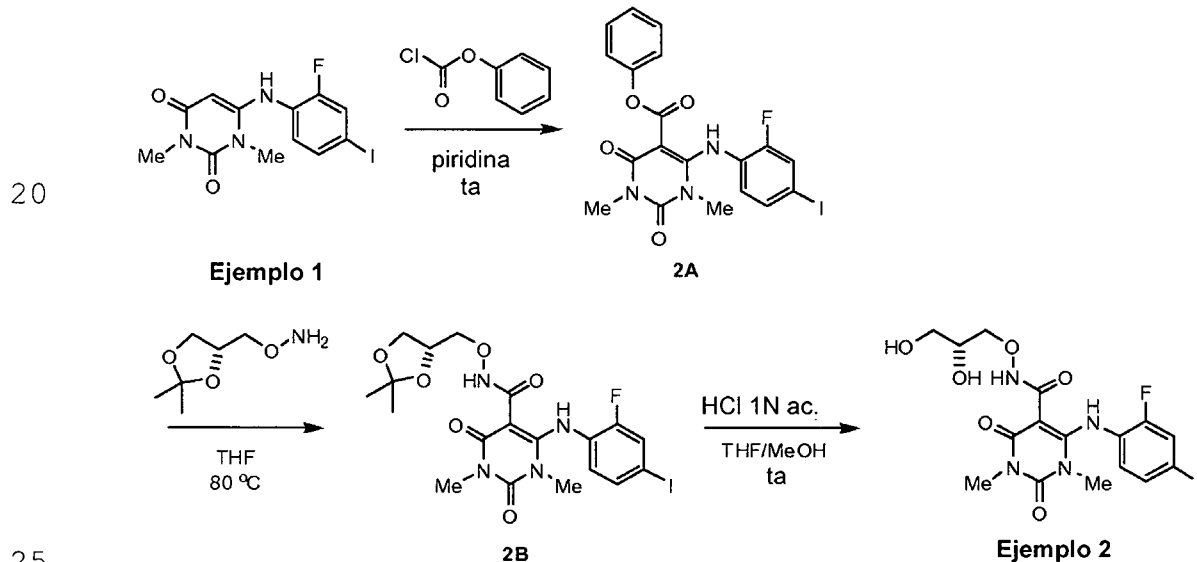
15



A una solución enfriada con hielo de diisopropilamina
 20 (12.0 mL, 85.8 mmol) en THF (150 mL), n-butilitio (solución 1.6 M en hexanos, 53.6 mL, 85.8 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó 2-fluoro-4-yodoanilina (13.6 g, 57.3 mmol) y THF (50 mL). La mezcla se agitó a -78°C
 25 durante 30 min. A la suspensión, una solución de 6-cloro-1,3-

dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona en THF/HMPA (1/1, 50 mL) se
 agregó y la mezcla se agitó a -78°C durante 45 min. El baño
 con hielo seco se removió y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 3 h. El THF se removió por evaporación y el
 5 residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se
 lavó cuatro veces con agua, se lavó con salmuera, se secó
 sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La mezcla espesa morada oscura
 resultante se suspendió en CH_2Cl_2 y el sólido insoluble se
 recolectó por filtración para dar el **Ejemplo 1** como un sólido
 10 blanco (6.31 g, 59%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm
 3.34 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 5.12 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H),
 7.07 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$
 calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FIN}_3\text{O}_2$, 376; encontrado, 376.

15 **Ejemplo 2:** (R)-N-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-
 yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
 tetrahidropirimidin-5-carboxamida

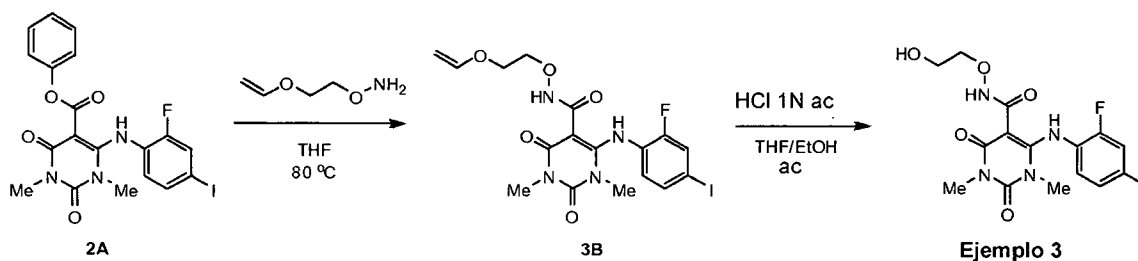


A una solución enfriada con hielo del **Ejemplo 1** (2.00 g, 5.33 mmol) en piridina (20 mL), cloroformiato de fenilo (0.802 mL, 6.39 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La piridina se removió por evaporación y el residuo se solidificó por mezclado con éter de diisopropilo. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con éter de diisopropilo, y se secó in vacuo para dar el **Compuesto 2A** (2.46 g, 93%) como un sólido blanco. [M+H] calculado para $C_{19}H_{15}FIN_3O_4$, 496; encontrado, 496.

Una mezcla del **Compuesto 2A** (100 mg, 0.202 mmol) y (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (149 mg, 1.01 mmol) en THF (1.0 mL) se calentó a 80°C durante 15 h. Después de enfriarse, la mezcla se concentró in vacuo para dar el sólido blanco amarillento. Este sólido se suspendió en una mezcla de DMSO (1 mL) / CH_3CN (2 mL) / H_2O (10 mL) y el sólido insoluble se recolectó por filtración para dar el **Compuesto 2B** como un sólido blanco (53.2 mg). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.38 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.86 (dd, J=8.34, 6.32 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.11 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H), 4.41 (t, J=5.94 Hz, 1 H), 6.82 (t, J=8.46 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 12.08 (s, 1 H), 12.80 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{22}FIN_4O_6$, 549; encontrado, 549.

A una suspensión del **Compuesto 2B** (119 mg, 0.202 mmol) en MeOH/H₂O (10/1, 2.2 mL), monohidrato de p-TsOH (4 mg, 0.02 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, THF (2.0 mL) y HCl 1N (0.4 mL) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 9 h, THF (2.0 mL), MeOH (2.0 mL) y HCl 1N (0.4 mL) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (1.0 mL) y se concentró in vacuo. Agua se agregó al residuo y la mezcla se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El **Ejemplo 2** se aisló por CL-EM como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.59 - 3.78 (m, 2 H), 3.94 - 4.06 (m, 3 H), 6.86 (t, J=8.34 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 12.11 (s, 1 H), 12.48 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₈FIN₄O₆, 509; encontrado, 509.

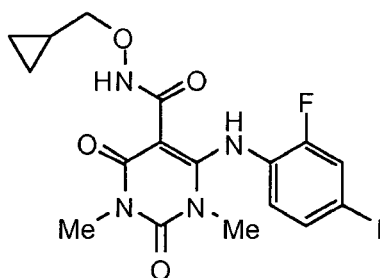
Ejemplo 3: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.



A una suspensión del **Compuesto 2A** (100 mg, 0.202 mmol) en un solvente mezclado de THF (1.0 mL) y DMF (5 gotas), una solución de O-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (31% p/p en acetato de etilo, 269 mg, 0.808 mmol) se agregó y la
5 mezcla se calentó a 50°C durante 12 h y a 80°C durante 12 h. Después de enfriarse, los solventes se removieron por evaporación y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Esta solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación a través de
10 una columna de sílice da el **Compuesto 3B** como una goma incolora. [M+H] calculado para C₁₇H₁₈FIN₄O₅, 505; encontrado, 505.

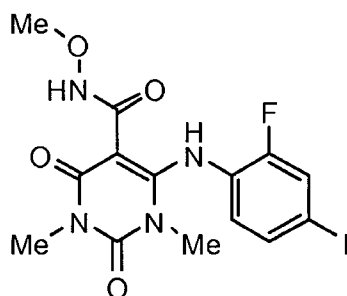
A una suspensión del **Compuesto 3B** (60 mg, 0.119 mmol) en EtOH (1.6 mL), HCl 1N (0.32 mL, 0.32 mmol) se agregó y la
15 mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, los solventes se removieron por evaporación y el residuo se disolvió con CH₂Cl₂. Esta solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación usando CL-EM da el **Ejemplo 3** como goma incolora
20 (3.4 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.72 - 3.76 (m, 2 H), 4.00 - 4.05 (m, 2 H), 5.45 (br. s., 1 H), 6.86 (t, J=8.34 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=8.08, 4.04 Hz, 2 H), 11.99 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₆FIN₄O₅, 479; encontrado, 479.

Ejemplo 4: N-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



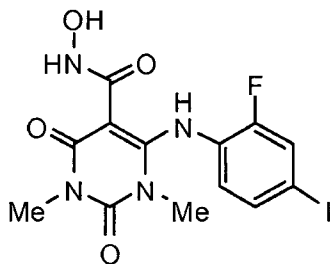
A una suspensión del **Compuesto 2A** (132 mg, 0.267 mmol) y clorohidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (99 mg, 0.801 mmol) en THF (1.0 mL), trietilamina (0.112 mL, 0.801 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min y a 80°C durante 30 min en un vial sellado. A la mezcla, clorohidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (231 mg, 1.87 mmol), trietilamina (0.261 mL, 1.87 mmol) y THF (1.0 mL) se agregaron y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Después de la concentración in vacuo, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHSO₄ 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación a través de una columna de sílice da el Ejemplo 4 como un sólido blanco (45.2 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.29 - 0.35 (m, 2 H), 0.58 - 0.65 (m, 2 H), 1.15 - 1.23 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.79 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 6.82 (t, J=8.46 Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H), 11.95 (s, 1 H), 12.93 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈FIN₄O₄, 489; encontrado, 489.

Ejemplo 5: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



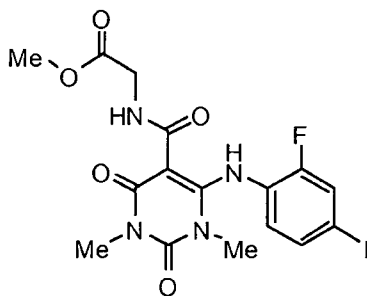
A una suspensión del Compuesto 2A (100 mg, 0.202 mmol) y clorohidrato de O-metilhidroxilamina (84 mg, 1.01 mmol) en THF (1.0 mL), trietilamina (0.140 mL, 1.00 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h en un vial sellado. Después de la concentración in vacuo, el residuo se disolvió en CHCl₃, se lavó con NaHSO₄ 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación usando CL-EM da el Ejemplo 5 como un sólido blanco (19.9 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.12 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.85 (t, J=8.34 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 11.98 (s, 1 H), 12.87 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₄FIN₄O₄, 449; encontrado, 449.

Ejemplo 6: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



A una suspensión del Compuesto 2A (50 mg, 0.101 mmol) en THF (0.5 mL), una solución acuosa de hidroxilamina (50% p/p, 0.0619 mL, 1.01 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, agua se agregó y la mezcla se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación usando CL-EM da el Ejemplo 6 como un sólido blanco (15.8 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.11 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 6.83 (t, J=8.21 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 11.87 (br. s., 1 H), 12.26 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₂FIN₄O₄, 435; encontrado, 435.

Ejemplo 7: 2-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)acetato de metilo



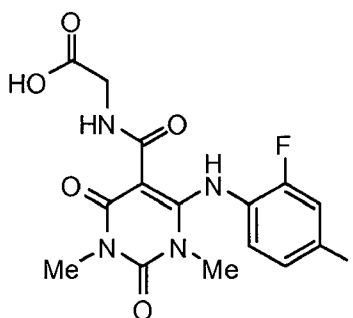
El compuesto del título se sintetizó de clorohidrato de éster de metilo de glicina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H),

3.77 (s, 3 H), 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 6.80 (t, J=8.21 Hz, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 10.36 (br. s., 1 H), 13.09 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{16}H_{16}FIN_4O_5$, 491; encontrado, 491.

5

Ejemplo 8: ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)acético

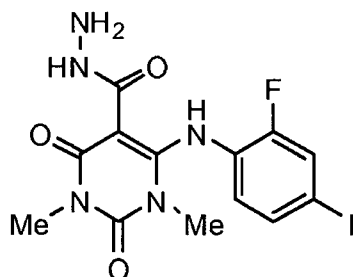
10



A una solución del Ejemplo 7 (56 mg, 0.114 mmol) en THF/MeOH (1/1, 2.0 mL), NaOH 1N ac. (1.0 mL) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. NaHSO₄ 1M ac. se agregó y la mezcla se extrajo dos veces con CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación usando CL-EM da el Ejemplo 8 como un sólido blanco (13.6 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 3.99 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 7.15 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=10.11, 1.77 Hz, 1 H), 10.14 (br. s., 1 H), 13.01 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{14}FIN_4O_5$, 477; encontrado, 477.

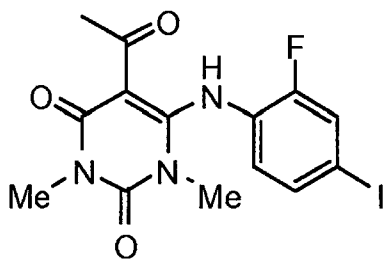
25

Ejemplo 9: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbohidrazida



El compuesto del título se sintetizó de hidrazina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 6. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.11 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 4.00 (br. s., 2 H), 6.81 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 10.65 (br. s., 1 H), 12.93 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FIN}_5\text{O}_3$, 434; encontrado, 434.

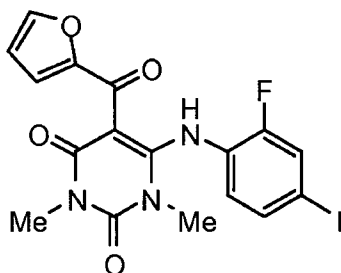
Ejemplo 10: 5-acetil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



El compuesto del título se sintetizó de anhídrido acético y el Ejemplo 1 siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Compuesto 2A. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.71 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 6.86 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 13.40

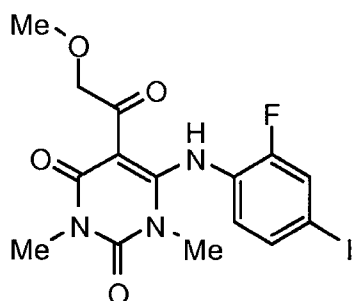
(s, 1H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{13}FIN_3O_3$, 418; encontrado, 418.

Ejemplo 11: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(furan-2-carbonil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



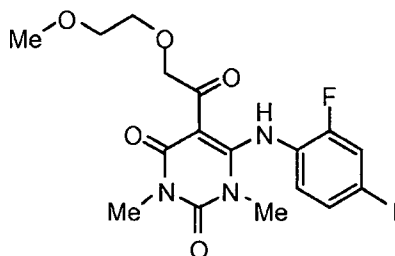
A una suspensión del Ejemplo 1 (100 mg, 0.267 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL), trietilamina (0.0446 mL, 0.320 mmol) y cloruro de 2-furoilo (0.0315 mL, 0.320 mmol) se agregaron. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación a través de una columna de sílice da el Ejemplo 11 como un sólido amarillo pálido (73.7 mg). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 3.32 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 5.44 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 6.59 - 6.69 (m, 2 H), 7.33 - 7.45 (m, 3 H), 7.72 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{13}FIN_3O_4$, 470; encontrado, 470.

Ejemplo 12: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-metoxiacetil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



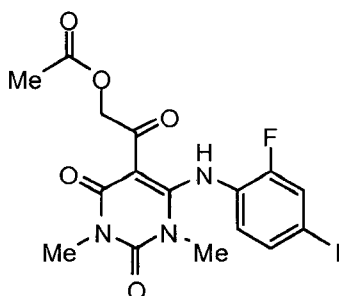
A una suspensión del Ejemplo 1 (100 mg, 0.267 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL), trietilamina (0.0446 mL, 0.320 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (0.0293 mL, 0.320 mmol) se agregaron y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, N,N-dimetilaminopiridina (6.5 mg, 0.053 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con NaHSO_4 1M acuoso y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación a través de una columna de sílice da el Ejemplo 12 como un sólido blanco (105 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 3.08 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 6.88 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 13.30 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FIN}_3\text{O}_4$, 448; encontrado, 448.

Ejemplo 13: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



El compuesto del título se sintetizó de cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 12. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.07 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.63 (dd, $J=5.56$, 3.54 Hz, 2 H), 3.72 - 3.78 (m, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 6.87 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 13.27 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_5$, 492; encontrado, 492.

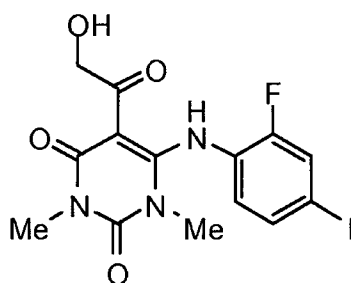
Ejemplo 14: acetato de 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-oxoetilo



El compuesto del título se sintetizó de acetato de 2-cloro-2-oxoetilo siguiendo un procedimiento similar

descrito en la síntesis del Ejemplo 12. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 6.89 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 13.06 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FIN}_3\text{O}_5$, 476; encontrado, 476.

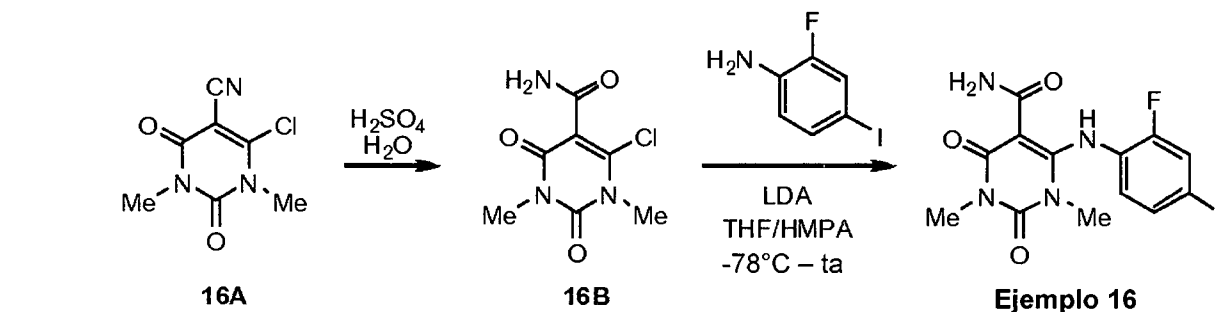
Ejemplo 15: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-hidroxiacetil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



A una suspensión del Ejemplo 14 (95 mg, 0.200 mmol) en MeOH/THF/H₂O (5/5/1, 4.4 mL), K₂CO₃ (276 mg, 2.00 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregaron MeOH (2.0 mL), THF (2.0 mL) y H₂O (0.4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h adicionales. Después de la acidificación con HCl 1N ac., la mezcla se diluyó con MeOH y agua y se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación usando CL-EM da el Ejemplo 15 como sólido amorfo incoloro (14 mg). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 6.91 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 12.95

(s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{13}FIN_3O_4$, 434; encontrado, 434.

Ejemplo 16: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El Compuesto 16A (120 mg, 0.60 mmol) se suspendió en ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se vació en hielo. La mezcla resultante se purificó con HPLC para dar el Compuesto 16B como un sólido blanco (70 mg).

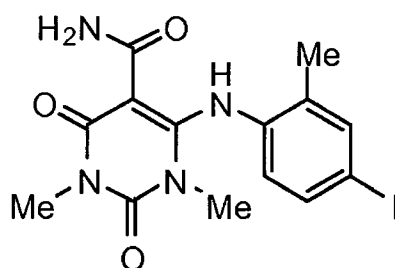
A una solución enfriada con hielo de diisopropilamina (0.105 mL, 0.750 mmol) en THF (1.5 mL), n-butilitio (solución 1.6 M en hexanos, 0.469 mL, 0.750 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -78°C y una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (88.9 mg, 0.375 mmol) en THF (0.5 mL) se agregó. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. A la mezcla, una solución del Compuesto 16B (16.3 mg, 0.075 mmol) en HMPA (0.5 mL) se agregó y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. El baño con hielo seco se removió y la

25

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La
mezcla se enfrió en hielo, se mezcló con NaHSO₄ 1M ac., y se
extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
agua tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La
5 purificación a través de una columna de sílice da el
Ejemplo 16 como un sólido blanco (18 mg). ¹H RMN (400 MHz,
CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.54 (br.
s., 1 H), 6.84 (t, J=8.46 Hz, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H),
9.59 (br. s., 1 H), 13.25 (s, 1 H). [M+H] calculado para
10 C₁₃H₁₂FIN₄O₃, 419; encontrado, 419.

Ejemplo 17: 6-(4-Yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

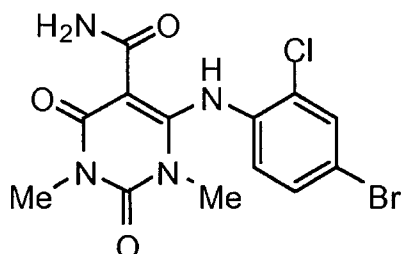
15



El compuesto del título se sintetizó de 4-yodo-2-
metilanilina siguiendo un procedimiento similar descrito en la
20 síntesis del Ejemplo 16. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm
2.31 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.50 (br. s., 1
H), 6.60 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H),
7.62 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 9.60 (br. s., 1 H), 13.04 (br. s., 1
H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₅IN₄O₃, 415; encontrado, 415.

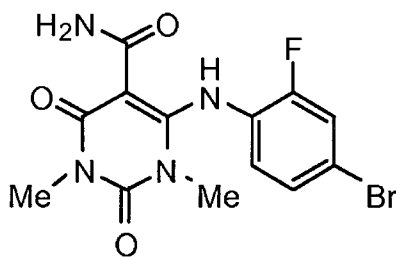
25

Ejemplo 18: 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de 4-bromo-2-cloroanilina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 16. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.04 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 5.53 (br. s., 1 H), 6.88 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=8.59$, 2.27 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 9.58 (br. s., 1 H), 13.27 (s, 1 H). [M+H] calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{O}_3$, 389.0, 387.0; encontrado, 389.0, 387.0.

Ejemplo 19: 6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

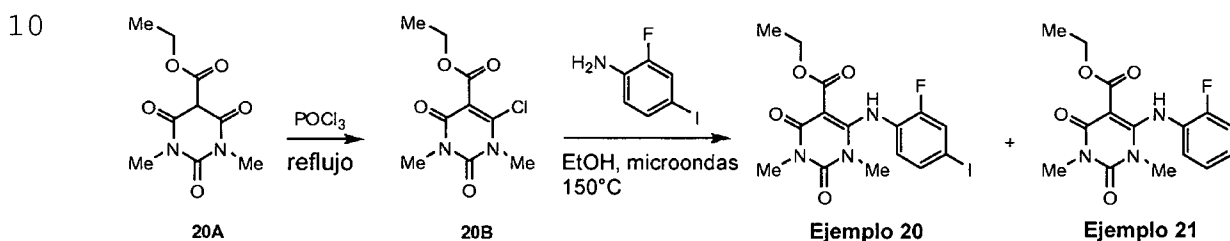


El compuesto del título se sintetizó de 4-bromo-2-fluoroanilina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 16. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.09 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.53 (br. s., 1 H),

6.99 (t, J=8.34 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 9.60 (br. s., 1 H), 13.25 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{13}H_{12}BrFN_4O_3$, 371, 373; encontrado, 371, 373.

5 **Ejemplo 20:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 21: 6-(2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

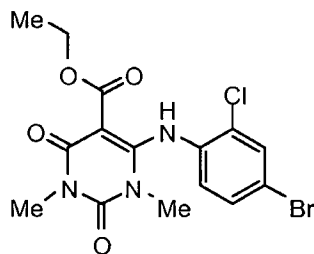


Una suspensión de 1,3-dimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (190 mg, 0.833 mmol) en $POCl_3$ (2.0 mL) se calentó a $100^\circ C$. Después de 3 h, el $POCl_3$ en exceso se removió por evaporación y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado con enfriamiento en hielo. La mezcla se extrajo dos veces con $CHCl_3$ y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el Compuesto 20B como un sólido amarillo (132 mg). [M+H] calculado para $C_9H_{11}ClN_2O_4$, 247, 249; encontrado, 247, 249.

Una mezcla del Compuesto 20B (122 mg, 0.495 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (234 mg, 0.989 mmol) en EtOH (2.0

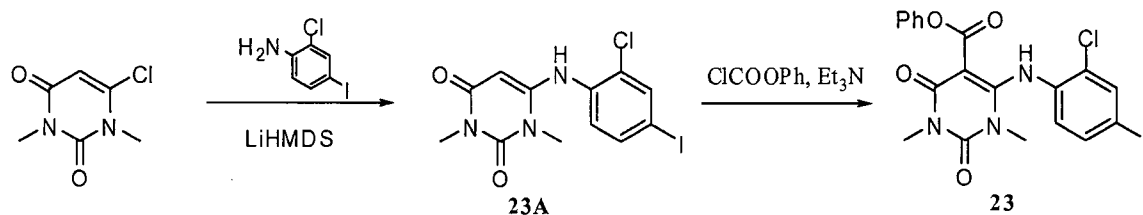
mL) se calentó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se cargó en una columna de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂ para obtener el producto crudo. La purificación usando CL-EM da el Ejemplo 21 (26 mg) y una mezcla del fluoro-4-yodoanilina y Ejemplo 20. La purificación adicional de la mezcla a través de una columna de sílice da el Ejemplo 20 (38 mg). Ejemplo 20: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 4.36 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 6.77 (t, J=8.21 Hz, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 11.04 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₅FIN₃O₄, 448; encontrado, 448. Ejemplo 21: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 4.36 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 7.07 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 11.17 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₆FN₃O₄, 322; encontrado, 322.

Ejemplo 22: 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de 4-bromo-2-cloroanilina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 20. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.40 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 4.37 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=8.59, 2.27$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 10.97 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_4$, 418, 416; encontrado, 418, 416.

Ejemplo 23: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo



15

El 6-Cloro-1,3-dimetiluracilo (30.0 g, 0.172 mol) y 2-cloro-4-yodoanilina (44.4 g, 0.175 mol) se disolvieron en THF (600 mL) y se enfriaron hasta 0°C bajo nitrógeno. LiHMDS (1.0 M en THF, 360 mL, 0.360 mol) se agregó durante 20 min y se agitó durante unos 30 min adicionales a $0-5^\circ\text{C}$. El cloruro de amonio saturado (400 mL) se agregó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (67.73 g). El producto crudo se suspendió en MTBE (200 mL) y se agitó

durante 10 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con MTBE (2 x 50 mL) para proporcionar el compuesto 23A (61.1 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.33 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 5.08 (s, 1 H) 6.09 (br.s. 1 H) 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.9 Hz, 1 H) [M+H] calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3\text{O}_2$, 392; encontrado, 392.

El Compuesto 23A (2g, 5.1 mmol, 1 eq), trietilamina (1.14 ml, 8.2 mmol, 1.6 eq) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, cat) se mezclaron en THF (10 ml) a 0°C. El cloroformiato de fenilo (771 μl , 6.1 mmol, 1.2 eq) se agregó gota a gota luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se permitió calentar hasta TA. La reacción se completó por CLEM. El sólido se filtró completamente y el filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua luego salmuera. Después de secarse sobre sulfato de magnesio el solvente se removió in vacuo para dejar un sólido amarillo pálido el cual luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.6 g, 5.1 mmol, 100%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.21 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 6.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.22 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 9.47 (s, 1 H) [M+H] calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClIN}_3\text{O}_4$, 512; encontrado, 512.

OKO
PATENTE DE INVENCIÓN

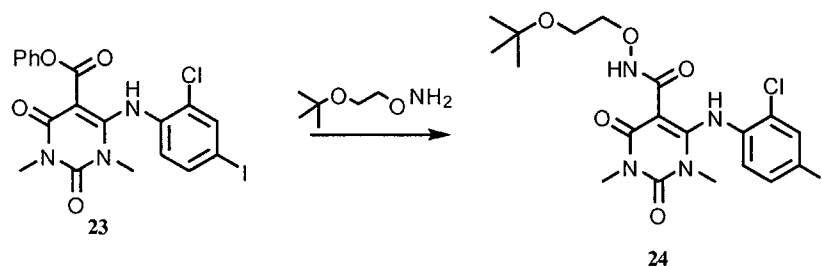
09-530 35

Tomo: 2/2

2/2
09/53035

Ejemplo 24: N-(2-tert-butoxiethoxy)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

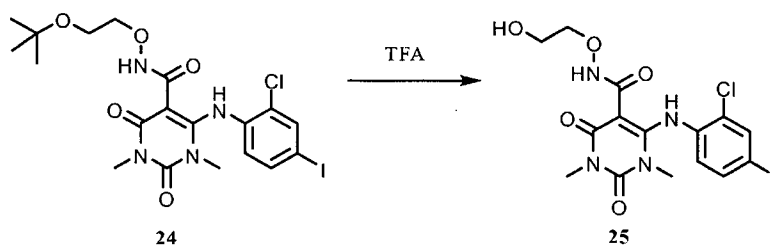
5



El 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo
 10 (Ejemplo 23; 100 mg, 0.195 mmol, 1 eq) y O-(2-tert-butoxiethyl)hidroxilamina (ver, WO05/110410; 260 mg, 1.95 mmol, 10 eq) se mezclaron en THF anhidro (3 ml) y se calentaron a 100°C durante 50 minutos en un reactor de microondas. El producto protegido del Ejemplo 24 se aisló
 15 por HPLC. [M+H] calculado para C₁₉H₂₄ClIN₄O₅, 551; encontrado, 551.

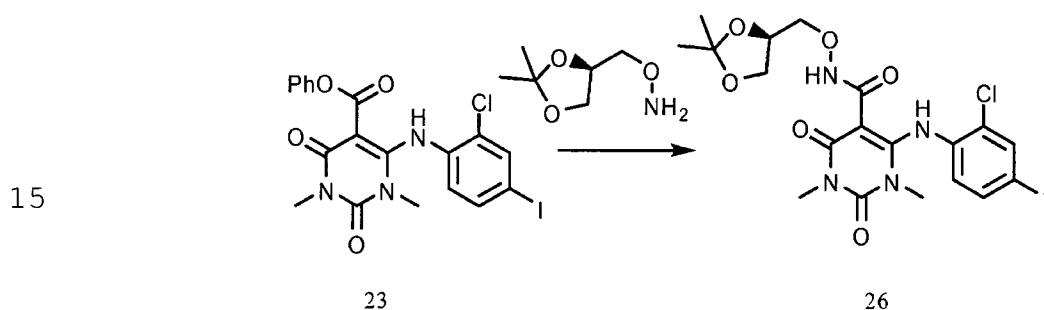
Ejemplo 25: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

20 tetrahidropirimidin-5-carboxamida



La adición de 3 ml de TFA para el Ejemplo 24 provoca que el compuesto se desproteja dentro 5 minutos. El producto final se aisló por HPLC para dar el Ejemplo 25 (26 mg, 27%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-
 5 d) δ ppm 3.05 (s, 4 H) 3.39 (s, 4 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 4.00 - 4.08 (m, 2 H) 6.75 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.60 (dd, $J=8.34$, 2.02 Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClIN}_4\text{O}_5$, 495; encontrado, 495.

10 **Ejemplo 26:** (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

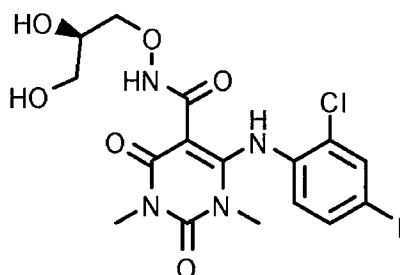


El 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo (Ejemplo 23, 300 mg, 0.588 mmol, 1 eq) y (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (260 mg,
 20 1.826 mmol, 3eq) se mezclaron en THF anhidro (1.5ml). La mezcla se sometió a radiación de microondas a 100°C durante 50 minutos. El producto pretendido se aisló por purificación HPLC para dar 140 mg de sólido blanco (42%). ^1H
 25 RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.38 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H)

3.04 (s, 3H) 3.38 (s, 3H) 3.85 - 3.8758 (m, J=8 Hz, 1 H)
 4.03 - 4.05 (d, J=8 Hz, 2 H) 4.10-4.11 (t, J=4 Hz, 1 H)
 6.70-6.72 (d, J=8 Hz, 1H) 7.56 - 7.58 (d, J=8 Hz, 1 H) 7.82
 (s, 1 H) 12.07 (s, 1 H) 12.79 (s, 1 H) [M+H] calculado para
 5 C₁₉H₂₂ClIN₄O₆, 565; encontrado, 565.

Ejemplo 27: (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxipropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

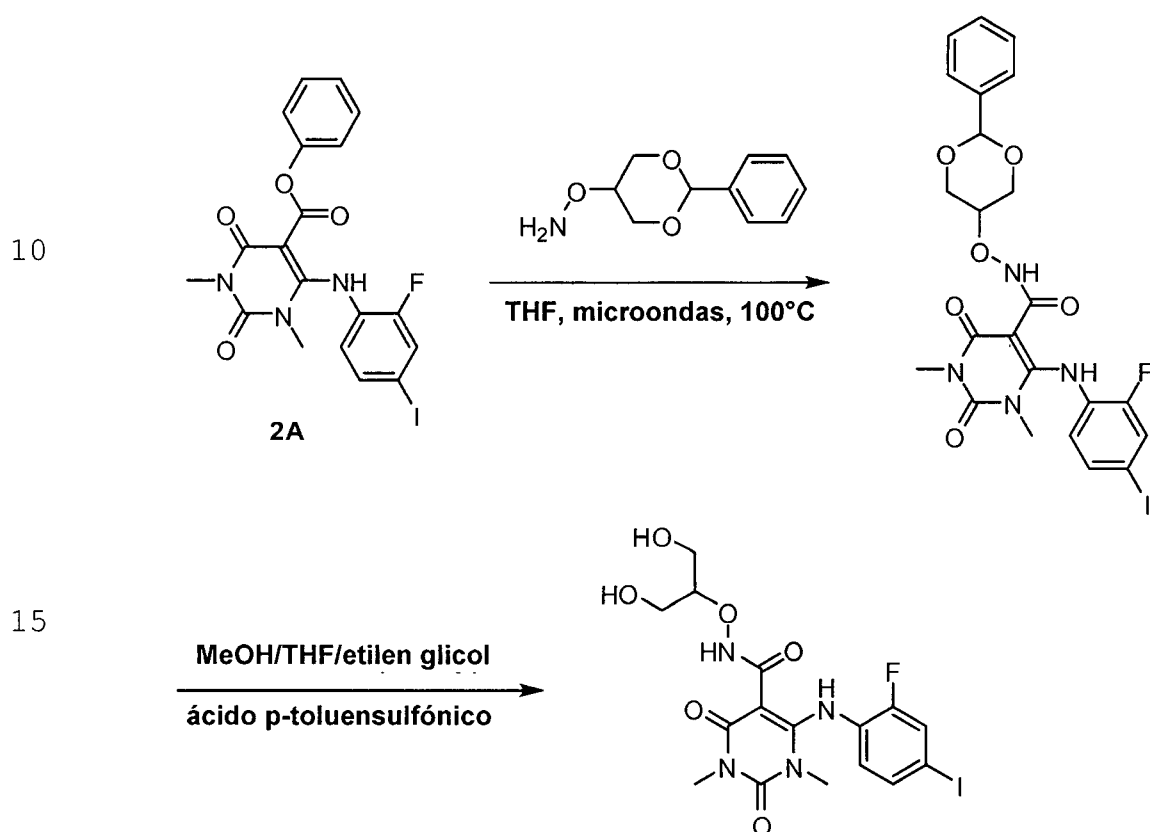
10



La (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 26, 140 mg, 0.24 mmol, 1 eq) se disolvió en 3ml de MeOH y 3ml de THF luego ácido p-toluensulfónico (24 mg, 0.5 eq) se agregó. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas la reacción se completó. La evaporación in vacuo, seguido por purificación HPLC da el compuesto del título como un sólido blanco. (31 mg, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.89 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.28-3.40 (m, 2 H) 3.65 - 3.74 (m, 2 H) 3.93 (dd, J=14.15, 6.82 Hz, 1 H) 4.61 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.34, 1.77 Hz, 1 H)

7.98 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 12.03 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H) [M+H]
calculado para $C_{16}H_{18}ClIN_4O_6$, 525; encontrado, 525.

Ejemplo 28: N-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



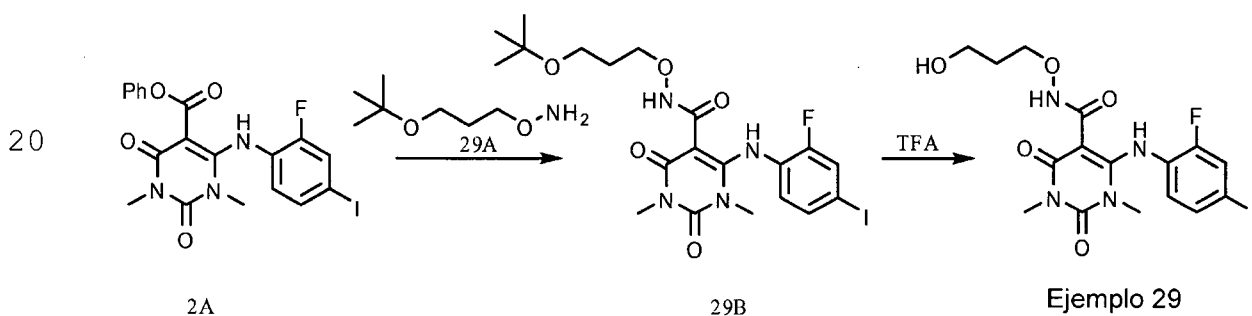
El 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
20 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo
(compuesto 2A, 100 mg, 0.2 mmol, 1 eq) y O-(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)hidroxilamina (79 mg, 0.404 mmol, 2 eq) (ver, Vonhoff et al., *Helv. Chim. Acta*, 81(9), 1998; 1710-1725; Solicitud de Patente Europea No. EP1666485) se mezclaron en
25 THF y se sometieron a radiación de microondas a 100°C durante

45 minutos. La reacción se completó por CLEM. Durante el enfriamiento, el producto pretendido se precipitó como un sólido marrón. 62 mg (51%). Este sólido luego se disolvió en metanol (2ml) y THF (2ml) con etilen glicol (100 µl). El

5 ácido p-toluensulfónico (18 mg, 1 eq) se agregó y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 minutos. La purificación por cromatografía HPLC proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. 28 mg (53%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

10 2.96 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.42 - 3.58 (m, 4 H) 4.00 - 4.08 (m, J=1.67, 0.78, 0.78, 0.78, 0.78 Hz, 2 H) 4.75 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.80 (dd, J=9.73, 1.39 Hz, 1 H) 11.99 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H) [M+H] calculado para C₁₆H₁₈FIN₄O₆, 509; encontrado, 509.

15 **Ejemplo 29:** 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxipropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



O-(3-tert-Butoxi-propil)-hidroxilamina (29A): El

25 azodicarboxilato de diisopropilo (13.4 mL, 68 mmol) se

agregó gota a gota a 0°C a una suspensión agitada de 3-tert-butoxi-propan-1-ol (9.0 g, 68 mmol), trifenilfosfina (17.8 g, 68 mmol), y N-hidroxiftalimida (11.1 g, 68 mmol) en THF (150 mL), y la reacción se agitó durante 16 h a
 5 temperatura ambiente. La solución se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía en gel de sílice (20% de Et₂O/hexanos) para dar 15.5 g (82%) de 2-(3-tert-Butoxi-propoxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido ligeramente amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.84 (m, 4H),
 10 4.30 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). EM (ES) [m+H] calculado para C₁₅H₁₉NO₄, 278; encontrado 278.

El hidrato de hidrazina (1.36 mL, 43.3 mmol) se agregó a una solución de 2-(3-tert-butoxi-propoxi)-isoindol-1,3-
 15 diona (6.0 g, 21.7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) con MeOH (5 mL), y la reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se removió por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (6% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 2.4 g (75%) del compuesto 29A como un
 20 aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.94 (br s, 2H), 3.71 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-propoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida:

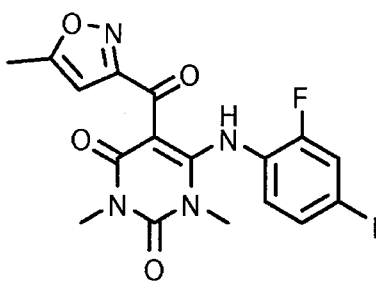
25 Una mezcla del Ejemplo 2A (100 mg, 0.2 mmol) y 3-tert-

butoxipropan-1-amina (29A, 148 mg, 1 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó con microondas durante 1 hr. La mezcla se enfrió hasta TA y se purificó con HPLC para dar el 29B como un sólido blanco, el cual se trató con TFA (1 ml) durante 10 minutos).

5 Los volátiles se evaporaron, y el residuo se purificó con HPLC para dar el compuesto del título (Ejemplo 29, 5.1 mg). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.87 (quin, $J=6.25$ Hz, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 3.70 (t, $J=6.19$ Hz, 2 H) 4.02 (t, $J=6.32$ Hz, 3 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.66 (dd, $J=10.11, 1.77$ Hz, 1 H) [M+H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_5$, 493; encontrado, 493.

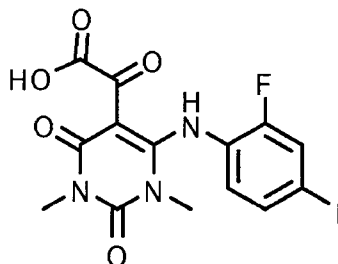
Ejemplo 30: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(5-metilisoxazol-3-carbonil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

15



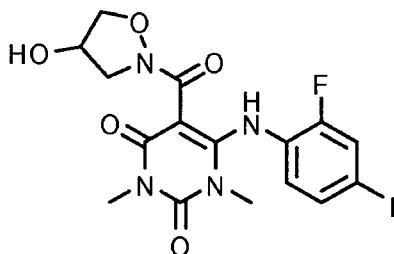
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del compuesto 20 2A por reacción del Ejemplo 1 y cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.42 (s, 2 H) 3.13 (s, 2 H) 3.19 (s, 2 H) 6.13 - 6.29 (m, 1 H) 7.08 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=8.46, 1.89$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=9.98, 1.89$ Hz, 1 H) 10.47 (s, 1 H) [M+H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 485; encontrado, 485.

Ejemplo 31: ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-oxoacético



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del compuesto 2A de la reacción del Ejemplo 1 con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (hidrólisis del crudo durante la cromatografía de columna proporcionando el Ejemplo 31). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.95 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 7.28 (s, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.84 (m, 1 H) [M+H] calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FIN}_3\text{O}_5$, 448; encontrado, 448.

Ejemplo 32: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-hidroxiisoxazolidin-2-carbonil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

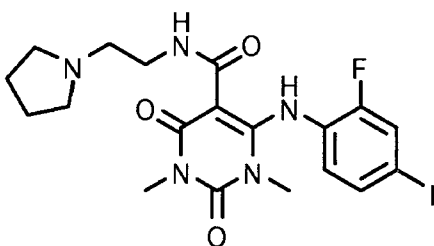


El compuesto del título se sintetizó por el tratamiento del Ejemplo 2A con isoxazolidin-4-ol siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5. ^1H RMN (400 MHz,

MeOD) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.50-3.90 (m, 4 H) 4.56 (m, 1 H) 6.82-6.86 (m, 1 H) 7.37-7.44 (m, 2 H) [M+H] calculado para $C_{16}H_{16}FIN_4O_5$, 491; encontrado, 491.

5 **Ejemplo 33:** 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

10

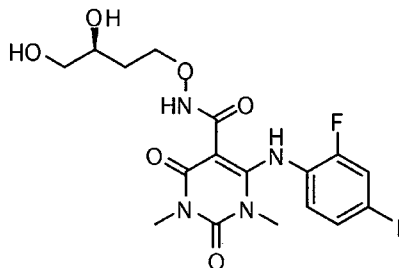


El compuesto del título se sintetizó por el tratamiento del Ejemplo 2A con 2-(pirrolidin-1-il)etanamina siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5.

15 [M+H] calculado para $C_{19}H_{23}FIN_5O_3$, 516; encontrado, 516.

Ejemplo 34: (S)-N-(3,4-Dihidroxibutoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

20

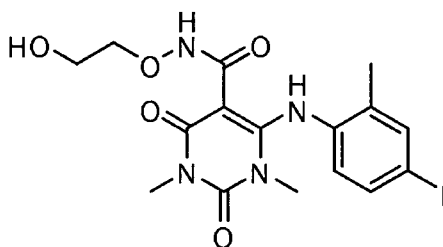


El Ejemplo 34 se sintetizó por el tratamiento del

25 Ejemplo 2A con (S)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-

il)etil)hidroxilamina e hidrólisis del material resultante siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.7 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 4.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H) 3.69 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 2.06 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_6$, 523; encontrado, 523.

Ejemplo 35: N-(2-Hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



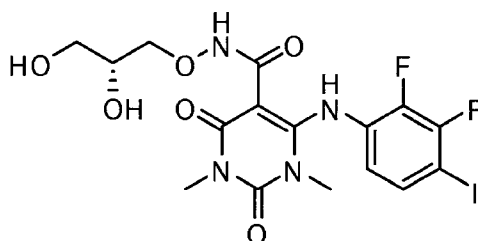
15

El Ejemplo 35 se sintetizó siguiendo procedimientos similares descritos en la síntesis del Ejemplo 25 partiendo de 4-yodo-2-metilanilina en lugar de 2-cloro-4-yodoanilina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.73 (d, $J = 8.0$, 1 H) 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 4.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H) 3.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IN}_4\text{O}_5$, 475; encontrado, 475.

25

Ejemplo 36: (R)-6-(2,3-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

5

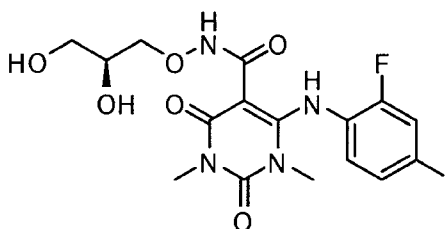


El Ejemplo 36 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 2 partiendo de 2,3-difluoro-4-yodoanilina en lugar de 2-cloro-4-yodoanilina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.64 (m, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 4.04 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 3.59 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_6$, 527; encontrado, 527.

15

Ejemplo 37: (S)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

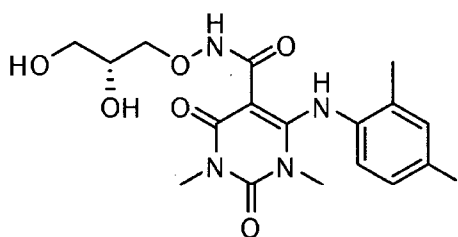
20



El Ejemplo 37 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 2 por el tratamiento del compuesto 2A con (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-

dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (ver, Bailey et al., J. Med. Chem., 34, 1991, 51-65), seguido por hidrólisis ácida del material resultante. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (m, 2 H) 6.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 3.89 (m, 3 H) 3.66 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_6$, 509; encontrado, 509.

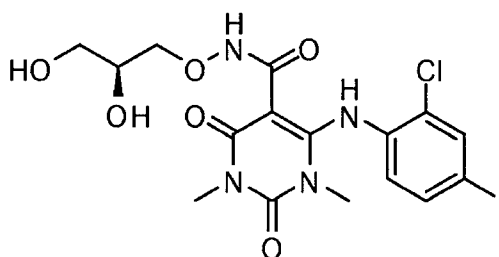
Ejemplo 38: (R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El Ejemplo 38 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 2 partiendo de 4-yodo-2-metilanilina en lugar de 2-fluoro-4-yodoanilina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.68 (m, 1 H) 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 3.86 (m, 2 H) 3.55 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}_6$, 505; encontrado, 505.

Ejemplo 39: (S)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

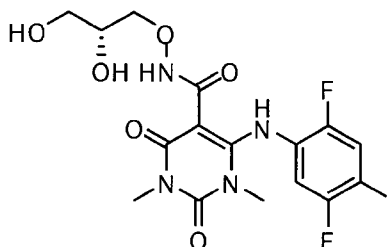
5



El Ejemplo 39 se sintetizó siguiendo procedimientos similares descritos en la síntesis del Ejemplo 26 y Ejemplo 27 al usar (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (ver, Bailey et al., J. Med. Chem., 34, 1991, 51-65) en lugar de (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1 H) 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 3.69 (m, 2 H) 3.40 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H). [M+H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClIN}_4\text{O}_6$, 525; encontrado, 525.

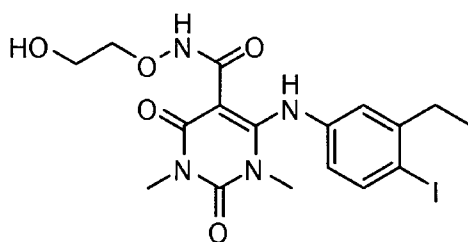
Ejemplo 40: (R)-6-(2,5-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

25



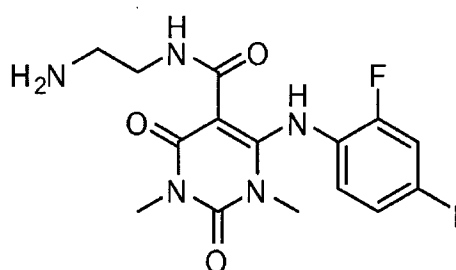
El Ejemplo 40 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 2 partiendo de 2,5-difluoro-4-yodoanilina en lugar de 2-fluoro-4-yodoanilina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 3.99 (m, 3 H) 3.56 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_6$, 527; encontrado, 527.

Ejemplo 41: 6-(3-Etil-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



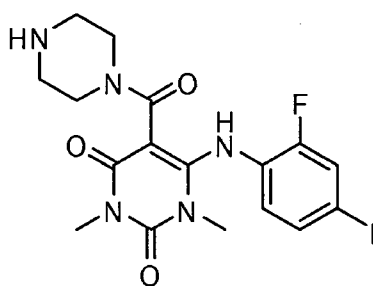
El Ejemplo 41 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 25 partiendo de 3-etil-4-yodoanilina en lugar de 2-cloro-4-yodoanilina. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.86 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.76 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H) 4.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H) 3.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 2.71 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H) 1.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}_5$, 489; encontrado, 489.

Ejemplo 42: N-(2-Aminoetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El Ejemplo 42 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5 por la reacción del compuesto 2A y etan-1,2-diamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1 H) 7.62 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1 H) 7.01 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H) 3.63 (t, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.15 (t, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2 H) 3.11 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FIN}_5\text{O}_3$, 462; encontrado, 462.

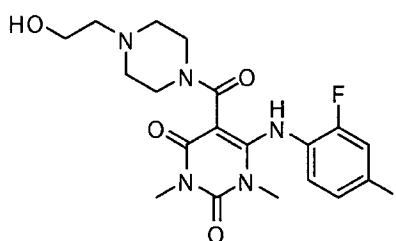
Ejemplo 43: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(piperazin-1-carbonil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



El Ejemplo 43 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5 por la reacción del compuesto 2A y piperazina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1 H) 7.56 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1 H) 6.99 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.25 (s, 3

H) 3.17 (m, 4 H) 2.98 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{19}FIN_5O_3$, 488; encontrado, 488.

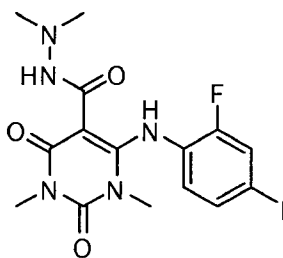
Ejemplo 44: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



10

El Ejemplo 44 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5 por la reacción del compuesto 2A y 2-(piperazin-1-il)etanol. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (m, 2 H) 6.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 4.17 (br, 1 H) 3.86 (br, 3 H) 3.54 (br, 5 H) 3.33 (br, 1 H) 3.28 (br, 5 H) 3.10 (br, 2 H) 2.37 (br, 1 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{23}FIN_5O_4$, 532; encontrado, 532.

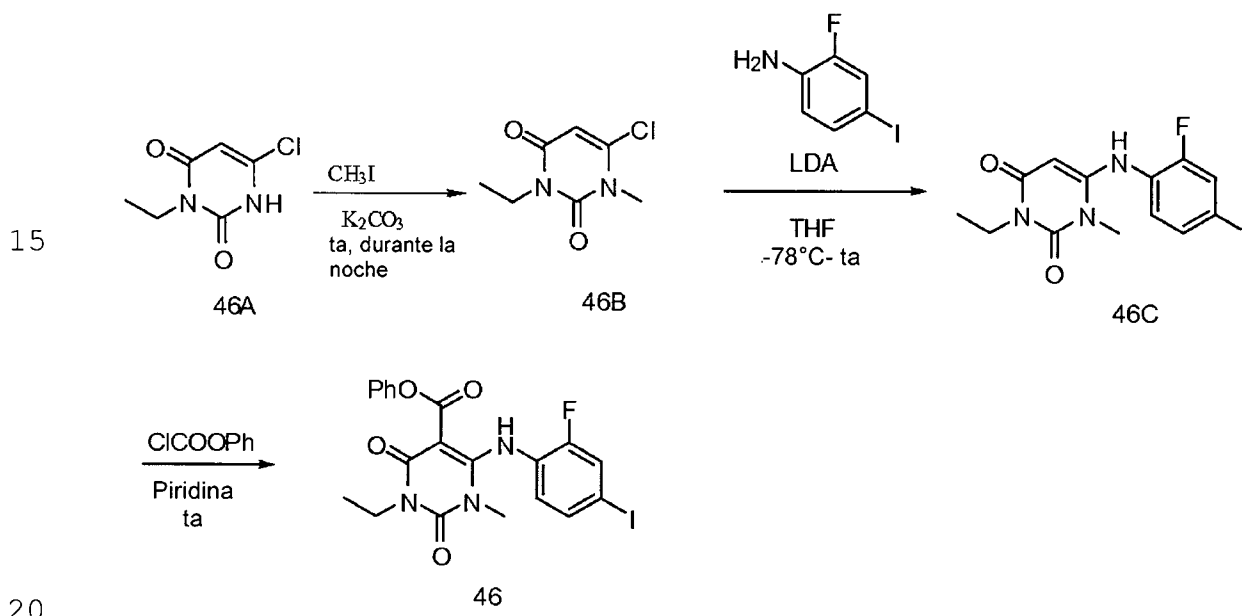
Ejemplo 45: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N',N',1,3-tetrametil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbohidrazida



25

El Ejemplo 45 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5 por la reacción del compuesto 2A y 1,1-dimetilhidrazina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 6.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 2.60 (s, 6 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FIN}_5\text{O}_3$, 462; encontrado, 462.

Ejemplo 46: 3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo



6-Cloro-3-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: 6-Cloro-3-etilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 46A; 1.5 g, 8.62 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF. CH_3I (4 ml solución 2M, 8 mmol) y K_2CO_3 se agregaron a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la

noche. DMF se removió con un evaporador rotatorio. Se obtuvo 0.24 g (14.8%) del compuesto 46B por purificación HPLC. [M+H] calculado para $C_7H_9ClN_2O_2$, 189; encontrado, 189.

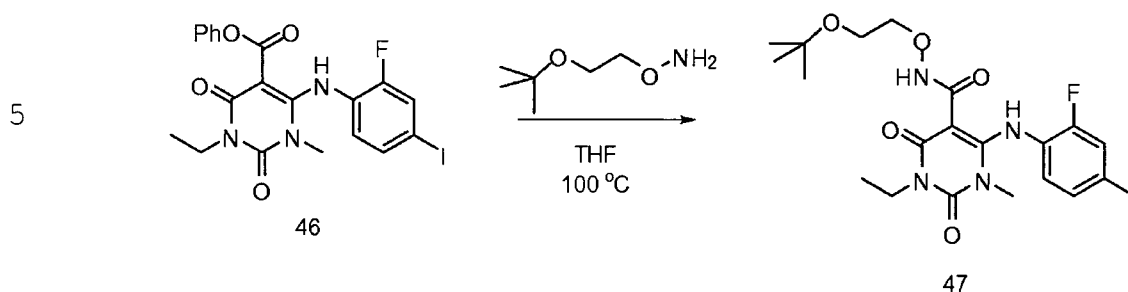
5 **3-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-**

metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: una solución del compuesto 46B (0.24 g, 1.27 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (0.3g, 1.27 mmol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió hasta -78°C , seguido por adición lenta de LDA
10 (2.12 ml, 3.8 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora antes se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. 0.4 g (80%) del compuesto 46C se obtuvo por cromatografía en gel de sílice (95% de CH_2Cl_2 /metanol). [M+H] calculado para $C_{13}H_{13}FIN_3O_2$, 390;
15 encontrado, 390.

3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-

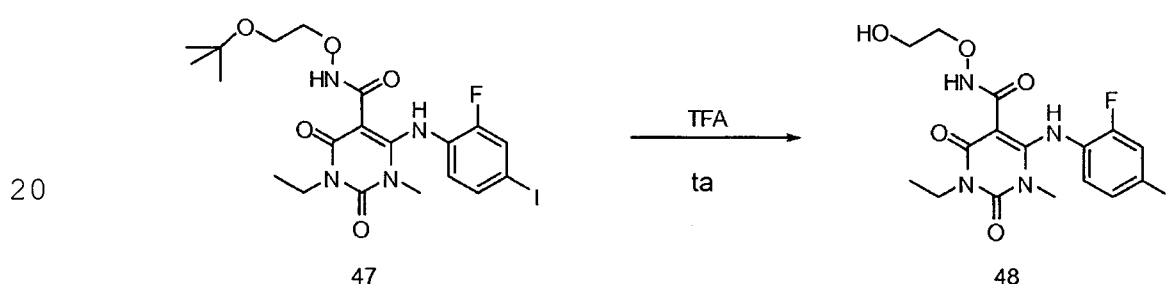
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo:
A una mezcla del compuesto 46C (0.4 g, 1.03 mmol) en 2 ml de piridina se agregó ClCOOPh (190ul) lentamente. La mezcla
20 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h, y luego se purificó por HPLC para dar 55 mg (10.5%) del Ejemplo 46. [M+H] calculado para $C_{20}H_{17}FIN_3O_4$, 510; encontrado, 510.

Ejemplo 47: N-(2-tert-butoxiethoxy)-3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Una mezcla del Ejemplo 46 (55 mg, 0.108 mmol) y O-(2-tert-butoxiethyl)hidroxilamina (ver, WO05/110410; 72 mg, 0.54 mmol) en 1 ml de THF se calentó en microondas a 100°C durante 45 minutos. El Ejemplo 47 se obtuvo por purificación HPLC. [M+H] calculado para C₂₀H₂₆FIN₄O₅, 549; encontrado, 549.

15 **Ejemplo 48:** 3-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



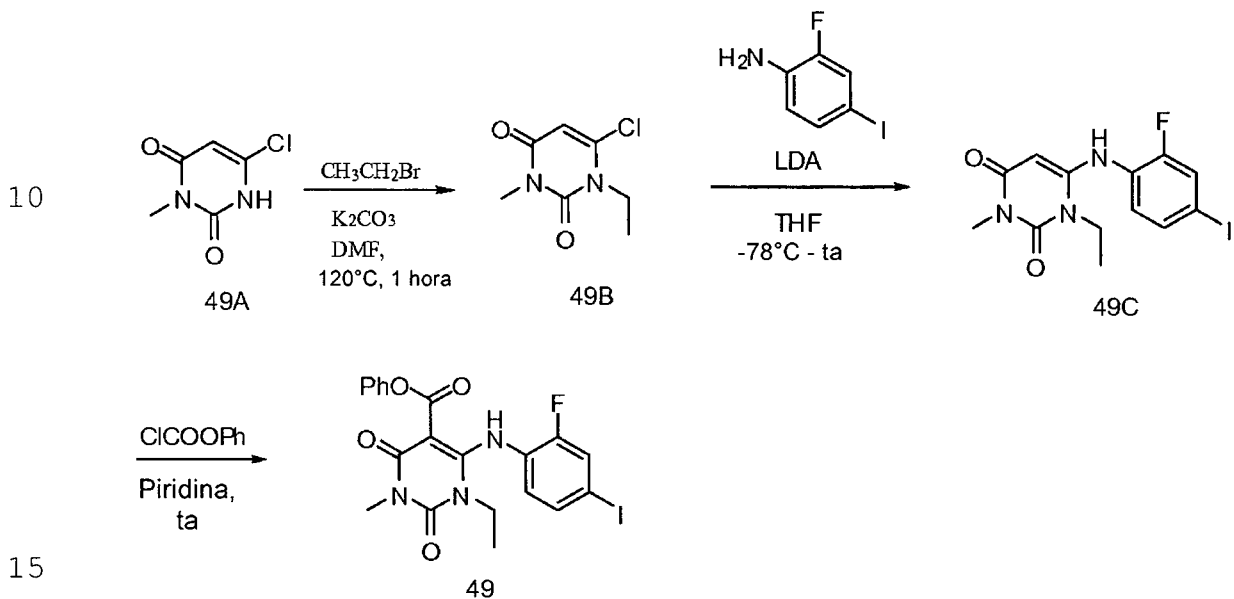
El Ejemplo 47 se disolvió en 1 ml de TFA. La reacción se completó a TA en 20 minutos. Se obtuvo 2.6mg (4.9% durante dos etapas) del Ejemplo 48 por separación HPLC. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.66 (dd, J = 9.84, 2.0 Hz, 1 H)

25

7.59 (dd, $J = 9.84, 2.0$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 4.02 (m, 4 H) 3.76 (q, $J = 7.08$ Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 1.24 (t, $J = 7.08$ Hz, 3 H). $[M+H]$ calculado para $C_{16}H_{18}FIN_4O_5$, 493; encontrado, 493.

5

Ejemplo 49: 1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo



6-cloro-1-etil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A

una mezcla de 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 49A; 5 g, 31.3 mmol) en 100 ml DMF se agregó CH_3CH_2Br (10 g, 92.6 mmol) y K_2CO_3 (10 g, 72.9 mmol). La mezcla se calentó a $120^\circ C$ durante 1 hora. El DMF se removió y el compuesto 49B se cristalizó de etanol. 2.9 g (50%) del compuesto 49B se obtuvo. $[M+H]$ calculado para $C_7H_9ClN_2O_2$, 189; encontrado, 189.

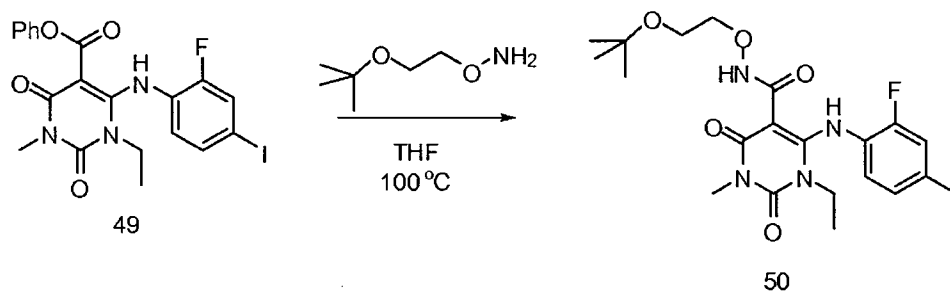
1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: La solución del compuesto 49B (1 g, 5.32

mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1.26 g, 5.32 mmol) en 50 ml de THF anhidro se enfrió hasta -78°C , seguido por la adición lenta de LDA (8.86 ml, 16 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El compuesto 49C (150 mg, 7.2%) se obtuvo por cromatografía en gel de sílice (95% de CH_2Cl_2 /Metanol). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FIN}_3\text{O}_2$, 390; encontrado, 390.

1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo:

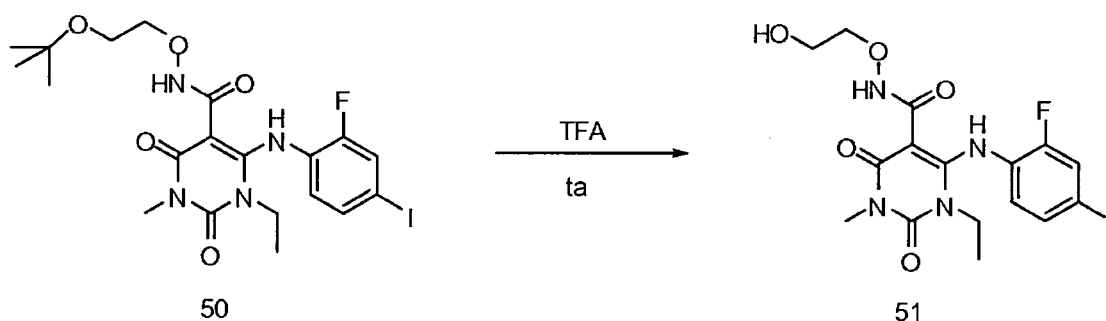
A una solución del compuesto 49C (50 mg, 0.128 mmol) en 1 ml de piridina se agregó ClCOOPh (21 mg) lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El THF se removió y éter se agregó para precipitar el producto. 15 mg (23%) del Ejemplo 49 se obtuvo. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_4$, 510; encontrado, 510.

Ejemplo 50: N-(2-tert-butoxiethoxy)-1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



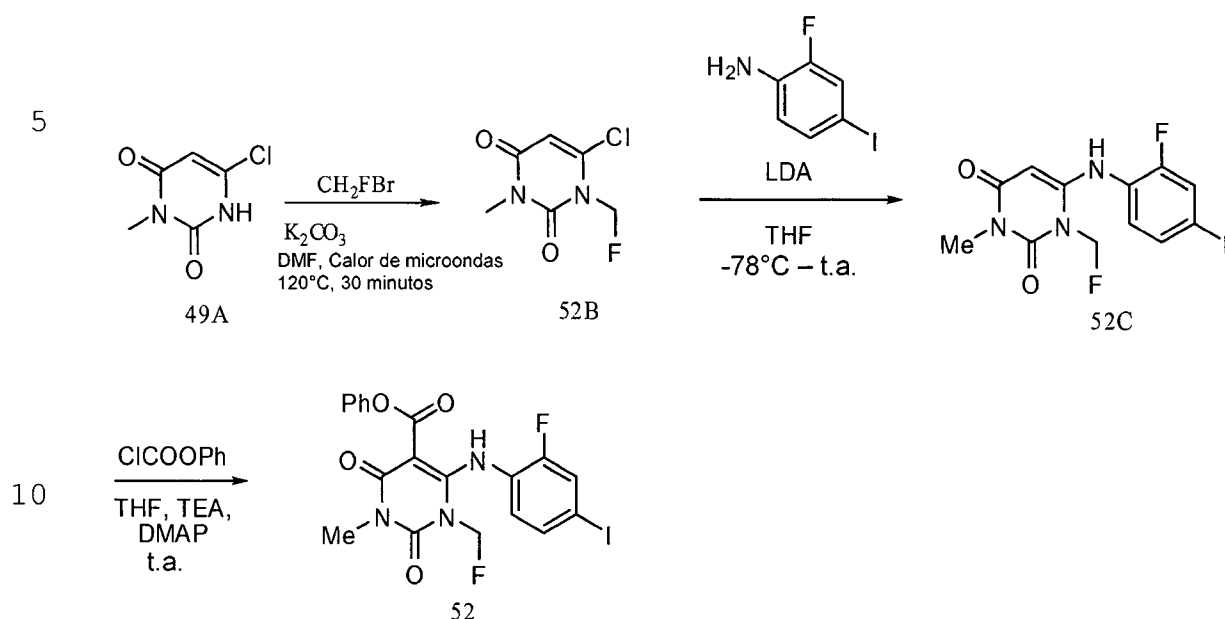
La mezcla del Ejemplo 49 (15 mg, 0.029 mmol), O-(2-tert-butoxi)etil)hidroxilamina (ver, WO05/110410; 20 mg, 0.15 mmol) en 0.3 ml de THF se calentó en microondas a 100°C durante 2h. 10 mg (62.5%) del Ejemplo 50 se obtuvo por purificación HPLC de la mezcla de reacción. [M+H] calculado para C₂₀H₂₆FIN₄O₅, 549; encontrado, 549.

Ejemplo 51: 1-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El Ejemplo 50 (10 mg, 0.0182 mmol) se trató con 1 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. Los volátiles se removieron y el crudo se purificó por purificación HPLC para dar el Ejemplo 51 (1.5 mg, 16.7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 2 H) 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 4.06 (q, J = 8.0 Hz, 2 H) 3.80 (m, 4 H) 3.40 (s, 3 H) 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 3 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₈FIN₄O₅, 493; encontrado, 493.

Ejemplo 52: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo



6-Cloro-1-(fluorometil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-

diona: A una solución de 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **49A**; 2g, 12.5mmol) en 15ml de DMF se agregó CH₂FBr (4.2g, 37.5mmol) y K₂CO₃ (1g, 7.29mmol). La mezcla se calentó en microondas a 120°C durante 30 minutos. El DMF se removi6 y el residuo se purific6 por cromatografía en gel de sílice (95% de CH₂Cl₂/Metanol) para dar el compuesto 52B (0.6g, 25%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6.17 (d, J = 52 Hz, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 3.29 (s, 3 H). [M+H] calculado para C₆H₆ClFN₂O₂, 193; encontrado, 193.

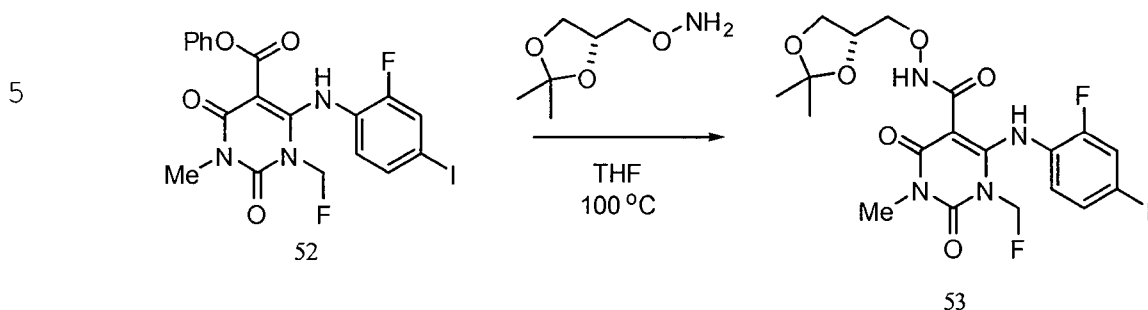
6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-

metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: El Compuesto **52B** (0.27g,

1.41mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (0.358g, 1.40mmol) se mezcló en 4 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió hasta -78°C. La solución de LDA (2.5ml, 4.53mmol) luego se agregó gota a gota. La reacción se mantuvo a -78°C durante 30 minutos, luego calentó a temperatura ambiente y agitó durante 2h. El Compuesto **52C** (80mg, 14.5%) se obtuvo por la purificación HPLC. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 6.21 (d, J = 52 Hz, 2 H) 3.25 (s, 3 H). [M+H] calculado para C₁₂H₁₀F₂IN₃O₂, 393; encontrado, 393.

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de fenilo: El Compuesto **52C** (37mg, 0.094mmol) en THF (1 ml) se agregó cantidad catalítica de DMAP. La solución se enfrió hasta 0°C, y 1 gota de TEA luego se agregó. El ClCOOPh (17mg) en THF luego se introdujo a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se mantuvo a 0°C durante 1h, luego calentó a temperatura ambiente y agitó durante la noche. El THF se removió y el crudo se disolvió en CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secó por MgSO₄. Los solventes se removieron para dar 40mg (83%) del compuesto **52**. [M+H] calculado para C₁₉H₁₄F₂IN₃O₄, 514; encontrado, 514.

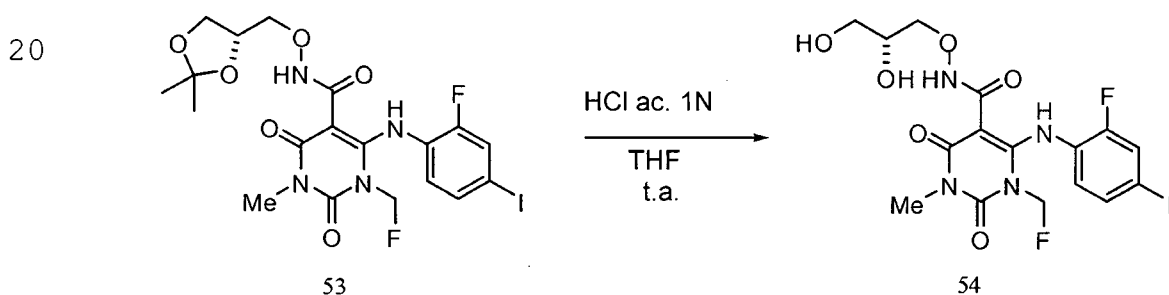
Ejemplo 53: (R)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El **Ejemplo 52** (48mg, 0.094mmol) y (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (68mg, 0.466mmol) se mezclaron en THF (2ml). La mezcla se calentó en microondas a 100°C durante 1h. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el **Ejemplo 53** se obtuvo. [M+H] calculado para C₁₉H₂₁F₂IN₄O₆, 567; encontrado, 567.

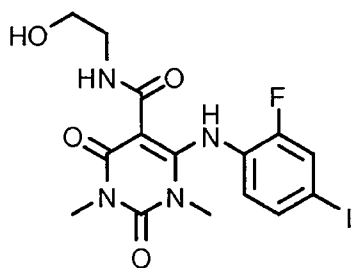
15

Ejemplo 54: (R)-N-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Al Ejemplo 53, se agregó 1 ml de HCl 1N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, antes esto se purificó por HPLC para dar el **Ejemplo 54** (7.5mg, 15.2%). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 5.63 (d, $J = 52$ Hz, 2 H) 3.99 (m, 1 H) 3.86 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_6$, 527; encontrado, 527.

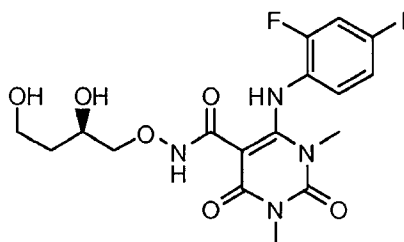
Ejemplo 55: 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del Ejemplo 5 por la reacción del compuesto 2A y 2-aminoetanol. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.10 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 3.53-3.57 (m, 2 H) 3.78-3.81 (m, 2 H) 6.81 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.47-7.52 (m, 2 H) $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 463; encontrado, 463.

Ejemplo 56: ((R)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico

5

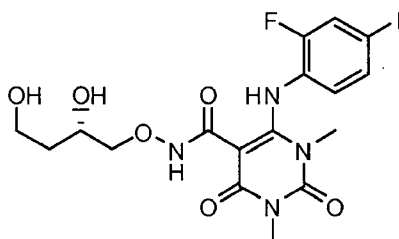


El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del
 10 Ejemplo 2 por el tratamiento del compuesto 2A con O-((R)-2-Fenil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-hidroxilamina, seguido por hidrólisis ácida del material resultante (rendimiento total 60%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 11.97 (s, 1 H) 7.80 (dd, $J = 10.11, 1.77$
 15 Hz, 1 H) 7.58 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J = 8.59$ Hz, 1 H) 4.90 (d, $J = 4.29$ Hz, 1 H) 4.38 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H) 3.71 - 3.90 (m, 2 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 1.30 - 1.59 (m, 2 H). [M+H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_6$, 523;
 20 encontrado, 523.

25

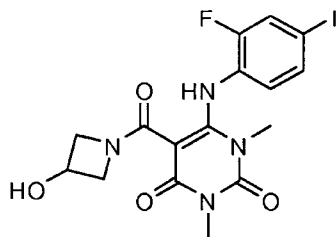
Ejemplo 57: ((S)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico

5



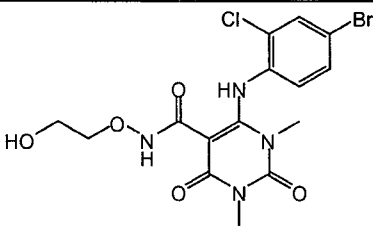
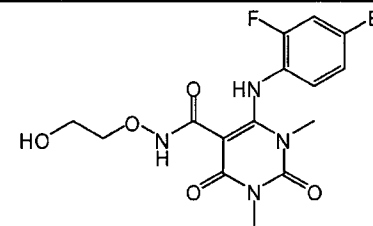
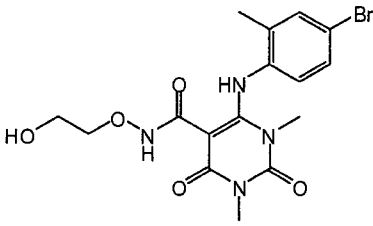
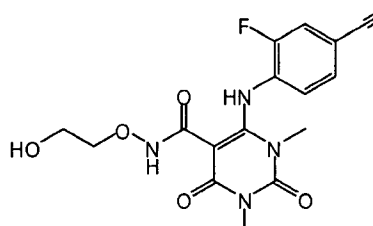
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del **Ejemplo 2** por el tratamiento del compuesto 2A con O-((S)-2-Fenil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-hidroxilamina, seguido por hidrólisis ácida del material resultante (rendimiento total 87%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 11.97 (s, 1 H) 7.80 (dd, $J = 10.11, 1.77$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J = 8.59$ Hz, 1 H) 4.90 (d, $J = 4.29$ Hz, 1 H) 4.38 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.86 (m, 2 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 1.35 - 1.56 (m, 2 H). [M+H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_6$, 523; encontrado, 523.

Ejemplo 58: 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-1,3-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona

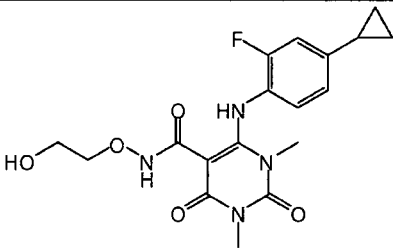


El compuesto del título se sintetizó del compuesto 2A y clorohidrato de 3-hidroxiazetidina en 52% de rendimiento siguiendo un procedimiento similar descrito en la síntesis del **Ejemplo 5**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.83 (s, 1 H) 7.65 (d, $J = 9.85$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J = 9.60$ Hz, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 1 H) 5.64 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 3.69 - 3.75 (m, 1 H) 3.39 - 3.47 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.17 - 3.23 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H). [M+H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 475; encontrado, 475.

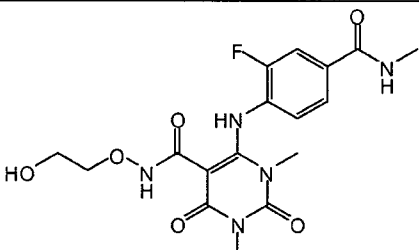
Además de lo anterior, los esquemas de reacción anteriores, y las variaciones de los mismos, pueden usarse para preparar los siguientes:

15	 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida	 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida
20	 6-(4-bromo-2-metilfenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida	 6-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

5

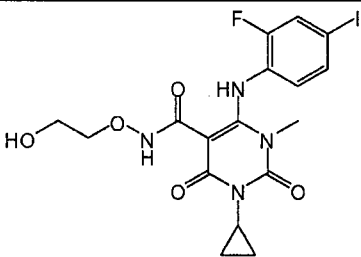


6-(4-cyclopropyl-2-fluorophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide

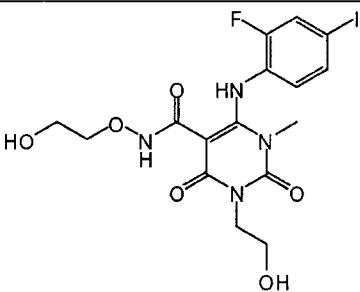


6-(2-fluoro-4-(methylcarbamoyl)phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide

10

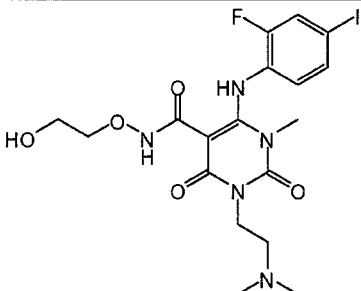


3-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

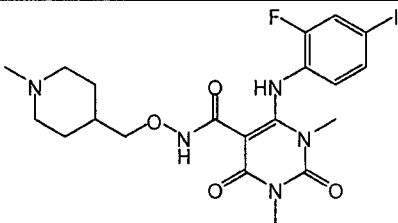


6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-3-(2-hidroxietil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

15



3-(2-(dimetilamino)etil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



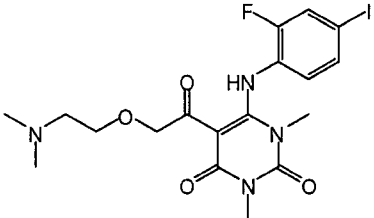
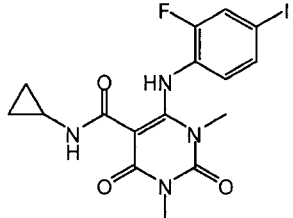
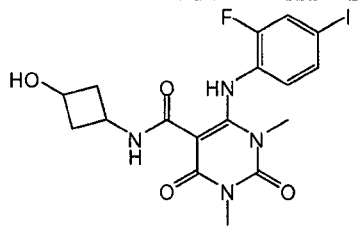
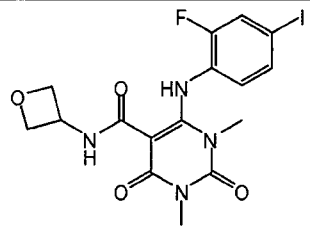
6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

20

25

5

10

 5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)acetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona	 N-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida
 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiciclobutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida	 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-(oxetan-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

Pruebas Biológicas

La actividad de los compuestos como inhibidores MEK puede evaluarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse para actividad contra uno o más MEK. Se proporcionan abajo ensayos para actividad contra MEK1 y ERK1.

Pueden obtenerse MEK1, MEK2 y ERK1 purificados como sigue.

Para MEK1, los residuos 2-393 que codifican ADN (aa 32-51 del, S218E/S222D) de la secuencia de longitud completa de la enzima humana puede amplificarse por PCR y clonarse en los sitios BamHI/XbaI de pFastbac (Invitrogen), que incorpora una etiqueta 6-histidina en la terminal N. La eliminación de los

residuos 32-51, y las dos mutaciones, S218E y S222D, pueden obtenerse por PCR de cambio rápido. SEQ ID NO: 1 que corresponde a los residuo 2-393, con eliminación de los residuos 32-51 y mutaciones S218E/S222D, y con la etiqueta de 6-histidina de terminal N. La SEQ ID NO: 2 es la secuencia de ADN que se usó para codificar SEQ ID NO: 1.

Para MEK2, los residuos 1-400 que codifican ADN (S222E/S226D) de la secuencia de longitud completa de la enzima humana pueden amplificarse por PCR y clonarse en pFastbac (Invitrogen), que incorpora una etiqueta de 6-histidina en la terminal N. Las dos mutaciones, S222E y S226D, pueden obtenerse por PCR de cambio rápido. La SEQ ID NO: 3 corresponde a los residuos 1-400 con mutaciones S222E/S226D, y con la etiqueta de 6-histidina de termina N y SEQ ID NO: 4 es la secuencia de ADN que se usó para codificar SEQ ID NO: 3.

Para ERK1, los residuos 1-379 que codifican ADN de la secuencia de longitud completa de la enzima humana pueden amplificarse por PCR y clonarse en los sitios SmaI/SalI de pGEX-6p-3 (GE Healthcare), que incorpora una etiqueta GST en la terminal N. La SEQ ID NO: 5 corresponde a los residuos 1-379 con la etiqueta GST de terminal N. La SEQ ID NO: 6 es la secuencia de ADN que se usó para codificar la SEQ ID NO: 5.

Los baculovirus recombinantes que incorporan los constructos MEK1 y MEK2 pueden generarse por transposición usando el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Pueden generarse

soluciones de reserva víricas de alta concentración por infección de células *Spodoptera frugiperda* Sf9; la expresión de la proteína recombinante puede llevarse a cabo por infección de *Spodoptera frugiperda* Sf9 (Invitrogen) en bioreactores de 5L Wave (Wave Biotech).

La proteína recombinante puede aislarse de extractos celulares al pasar sobre resina ProBond (Invitrogen). Los extractos parcialmente purificados de todo el MEK1 pueden entonces purificarse además por cromatografía líquida de alta presión sobre una resina de filtración en gel SEC2000. La pureza de las proteínas MEK1 y MEK2 puede determinarse en gel SDS-PAGE desnaturalizado. MEK1 y MEK2 purificadas pueden entonces concentrarse hasta una concentración final de 3.4 mg/ml y 5.4 mg/ml, respectivamente. Las proteínas pueden almacenarse ya sea a -78°C en una solución amortiguadora que contiene TRIS-HCl 50 mM pH 7.6, NaCl 250mM, EDTA 0.1mM y TCEP 0.125 mM o a -20°C en presencia de glicerol (concentración final de glicerol al 50%).

La proteína recombinante que incorpora los constructos ERK1 puede generarse por transformación del vector de expresión en una cepa *E. coli* HD5 α (Invitrogen). Para expresar la proteína ERK1, la cepa de *E. coli* transformada puede cultivarse a 37°C hasta ODO.6, y luego se induce al agregar IPTG hasta concentración final de 0.5 mM, y continua cultivando la célula durante la noche a 25°C .

La proteína ERK1 puede aislarse de extractos celulares al pasar sobre Glutathione (Amersham). Los extractos parcialmente purificados de ERK1 pueden entonces purificarse además por cromatografía líquida de alta presión sobre una resina de
5 filtración en gel BioSep SEC3000. La pureza de la proteína ERK1 puede determinarse en gel SDS-PAGE desnaturalizado. La ERK1 purificada puede entonces concentrarse hasta una concentración final de 1.9 mg/ml. Las proteínas pueden almacenarse ya sea a -78°C en una solución amortiguadora que
10 contiene TRIS-HCl 25mM pH 7.6, NaCl 150mM, EDTA 1mM y TCEP 0.25 mM o a -20°C en presencia de glicerol (concentración final de glicerol al 50%).

Deberá notarse que una variedad de otros sistemas de expresión y hospederos también son apropiados para la
15 expresión de MEK1 y ERK1, como se apreciaría fácilmente por uno de experiencia en la técnica.

Las propiedades inhibitoras de los compuestos con relación a MEK1 o MEK2 pueden determinarse usando un formato de placa de 384 pozos negra bajo las siguientes condiciones de
20 reacción: HEPES 50 mM pH 7.3, NaCl 10 mM, MgCl_2 10 mM, Brij35 0.01%, MEK1 1 nM o MEK2 4 nM, ERK1 25 nM, 400 μM ATP, IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH 500 nM (FI- Erktide), y DMSO al 1%. El producto de reacción se determina cuantitativamente por polarización fluorescente usando perlas IMAP progresivas de
25 Molecular Devices.

La reacción de ensayo puede iniciarse como sigue: se agregaron a cada pozos de la placa 2 µl de la mezcla de 1.5 µM FI-Erktide y ERK 75 nM con 2 µl de inhibidor (diluciones en serie de 2 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contiene DMSO al 3%, seguido por la adición de 2 µl de la mezcla de MEK1 3 nM o MEK2 12 nM y 1200 µM ATP para iniciar la reacción (la concentración de enzima final fue 1 nM para MEK1 o 4 nM para MEK2). La mezcla de reacción puede entonces incubarse a temperatura ambiente por 22 minutos, y se apaga y desarrolla por la adición de 20 µl de 1:200 dilución de perlas IMAP progresivas (Molecular Devices) en solución amortiguadora A al 80%, solución amortiguadora B al 20% y Tween 20 al 0.003%. La polarización fluorescente de las mezclas de reacción resultantes puede medirse después de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente.

Pueden calcularse los valores IC50 por ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuesto y señal de polarización fluorescente para la ecuación IC50 estándar. Los valores IC50 para compuestos seleccionados se dan en la Tabla 1.

TABLA 1: IC50 de Compuestos Ejemplificados Contra MEK2

EJEMPLO	IC ₅₀ (nM)
2	≤ 500

5

10

15

20

25

EJEMPLO	IC ₅₀ (nM)
3	≤ 500
4	501 - 2500
5	501 - 2500
6	≤ 500
9	≤ 500
10	501 - 2500
11	2501 - 25000
12	2501 - 25000
13	2501 - 25000
14	> 25000
15	501 - 2500
16	≤ 500
17	501 - 2500
18	2501 - 25000
19	2501 - 25000
20	> 25000
21	> 25000
22	> 25000
25	≤ 500
27	≤ 500
28	≤ 500
29	501 - 2500
30	> 25000
31	> 25000
32	2501 - 25000
33	2501 - 25000
34	2501 - 25000
35	≤ 500
36	501 - 2500
37	≤ 500
38	≤ 500
39	≤ 500
40	> 25000
41	> 25000
42	501 - 2500
43	> 25000
44	> 25000
45	501 - 2500
48	> 25000
51	> 25000
54	501 - 2500
55	501 - 2500

EJEMPLO	IC ₅₀ (nM)
56	501 - 2500
57	≤ 500
58	2501 - 25000

5 Será aparente para aquellos expertos en la técnica que
pueden hacerse varias modificaciones y variaciones en los
compuestos, composiciones, kits, y métodos de la presente
invención sin salirse del espíritu o alcance de la
invención. De esta manera, se pretende que la presente
10 invención cubra las modificaciones y variaciones de esta
invención con la condición de que vengan dentro del alcance
de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION

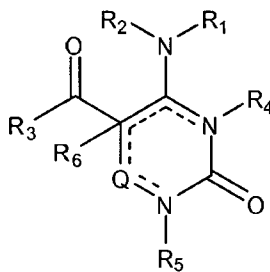
Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

10



caracterizado porque

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

15

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

20

R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_3 está seleccionado del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxiamino, sulfonamido, imino,

sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo
 (C_{1-6}), oxialquil (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo
 (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}),
 5 iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 10 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),
 bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada
 uno substituido o no substituido;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxil,
 15 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 20 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
 25 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y

heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

5 R_6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 10 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 15 heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados
 20 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 25 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo

(C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 5 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido,
 10 con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble, con la condición de que:

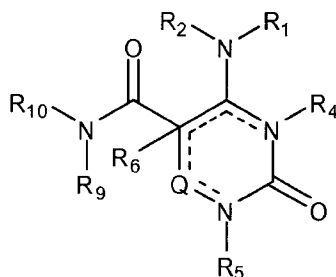
(a) cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es fenilo no substituido y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es -CH₂CN;

15 (b) cuando R₆ está ausente Q es CO, R₁ es un triacetato de tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es -CH₂Cl;

(c) cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ol, y R₂ es hidrógeno, luego R₃ no es
 20 -CH=CH-Ph; y

(d) cuando R₆ está ausente, Q es CO, R₁ es un fenilo substituido o no substituido, R₂ es hidrógeno, y R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, luego R₃ no es -NH-R₁₀ donde R₁₀ es piridin-2-ilo o un fenilo substituido
 25 o no substituido.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



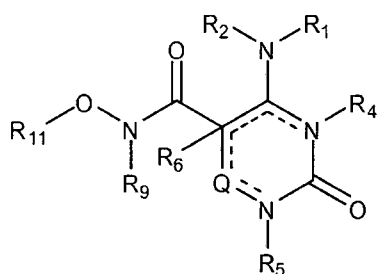
en donde

R_9 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno; y

R_{10} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_9 y R_{10} están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido,

con la condición de que cuando R_6 está ausente, Q es CO, R_1 es un fenilo sustituido o no sustituido, R_2 es hidrógeno, R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, y R_9 es hidrógeno, luego R_{10} no es piridin-2-ilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

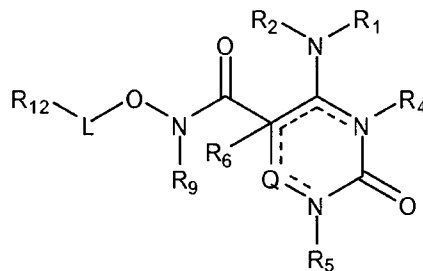
R_9 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno; y

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-5}).

10), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

5



10

en donde

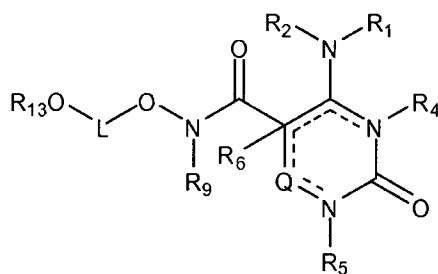
L está ausente o una ligadura proporciona 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de separación entre los átomos a los cuales L se enlaza, en donde los átomos de la ligadura que proporcionan la separación están seleccionados del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre; y

R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno; y

R₁₂ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, carbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)

sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

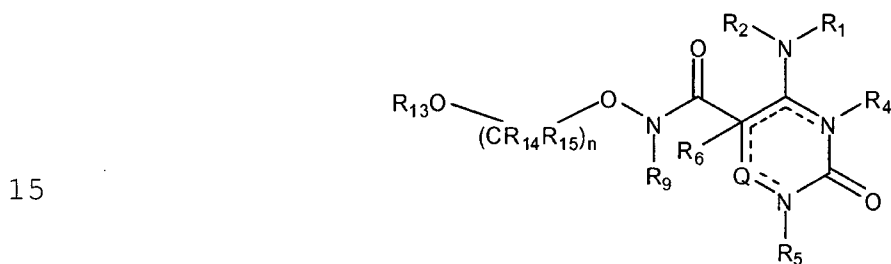
L está ausente o una ligadura proporciona 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de separación entre los átomos a los cuales L se enlaza, en donde los átomos de la ligadura que proporcionan la separación están seleccionados del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno; y

R₁₃ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀),

carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo
 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 5 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no
 10 substituido.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

n está seleccionado del grupo que consiste de 1, 2, 3,
 4, 5 y 6; y

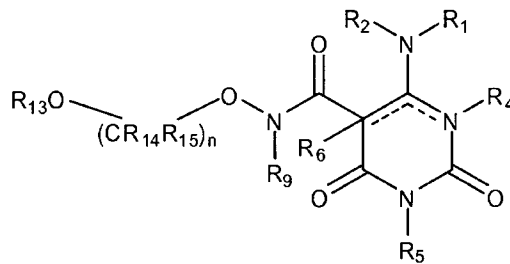
20 R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo*
 a hidrógeno;

R₁₃ está seleccionado del grupo que consiste de
 hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 25 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo

(C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 5 cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido; y cada R₁₄ y R₁₅ ésta independientemente
 10 seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃) sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no
 20 substituido, o R₁₄ y R₁₅ están tomados junto con el átomo
 25

al cual se enlazan para formar C=O o C=S, o cualquiera, dos R_{13} , R_{14} y R_{15} están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

n está seleccionado del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

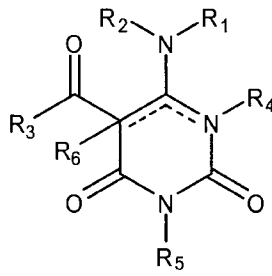
R_9 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_{13} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-

10), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

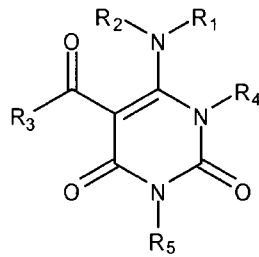
cada R_{14} y R_{15} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, 5 oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}) 10 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), 15 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{14} y R_{15} están tomados junto con el átomo al cual se enlazan para formar $C=O$ o 20 $C=S$, o cualquiera, dos R_{13} , R_{14} y R_{15} están tomados juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque tiene la fórmula:



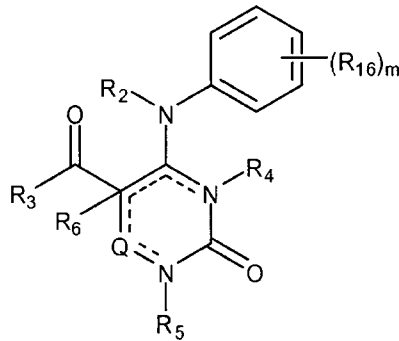
5

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



10

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



15

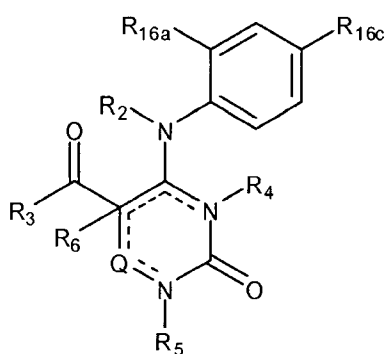
20 en donde

m está seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{16} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)
 5 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
 (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
 (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
 (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 10 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 uno substituido o no substituido, o dos R₁₆ están tomados
 juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

15 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



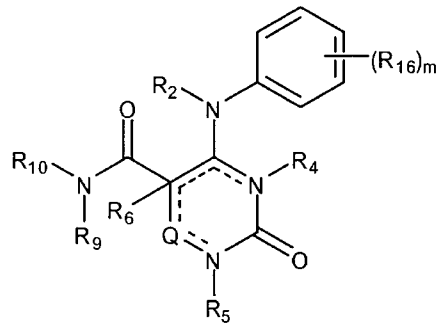
20

en donde

R_{16a} y R_{16c} están cada uno independientemente
 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo,
 25 nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi,

ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,
 aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido,
 imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo
 (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 5 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo
 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 10 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂),
 arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y
 heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no
 substituido.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 15 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



20

en donde

m está seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2,
 3, 4 y 5;

R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo*
 25 a hidrógeno;

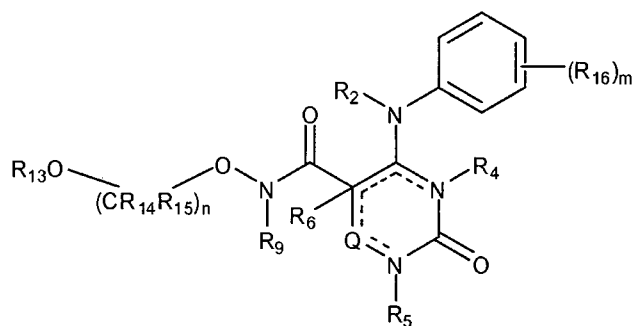
R_{10} está seleccionado del grupo que consiste de
 hidrógeno, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
 carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 5 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),
 heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}),
 10 heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no
 substituido, o R_9 y R_{10} están tomados juntos para formar un
 15 anillo substituido o no substituido; y

cada R_{16} ésta independientemente seleccionado del grupo
 que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,
 hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 20 (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil
 25 (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo

(C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o dos R₁₆ están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



15 en donde

n está seleccionado del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

m está seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

20 R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R₁₃ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 25 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo

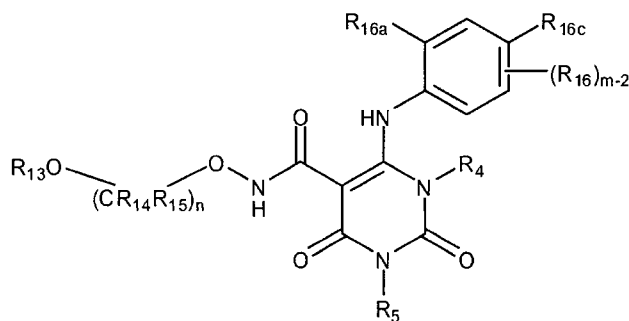
(C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido,

cada R₁₄ y R₁₅ ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₁₄ y R₁₅ están tomados junto con el átomo al cual se enlazan para formar C=O o

C=S, o cualquiera, dos R_{13} , R_{14} y R_{15} están tomados juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

cada R_{16} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R_{16} están tomados juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

n está seleccionado del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

5 m está seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R₁₃ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 10 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 15 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido;

cada R₁₄ y R₁₅ ésta independientemente seleccionado del
 20 grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 25 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)

sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_{14} y R_{15} están tomados
 10 junto con el átomo al cual se enlazan para formar $C=O$ o $C=S$, o cualquiera, dos R_{13} , R_{14} y R_{15} están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido;

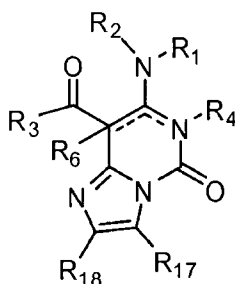
cada R_{16} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,
 15 hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3})
 20 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 25 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o dos R_{16} están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido;

5 y

R_{16a} y R_{16c} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



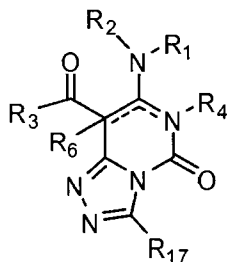
25

en donde

R_{17} y R_{18} están cada uno independientemente
 5 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo,
 nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo,
 arilo, heteroarilo, carbonilo, oxycarbonilo,
 aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido,
 imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo
 10 (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3})
 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil
 (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
 15 (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),
 bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada
 20 uno substituido o no substituido.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

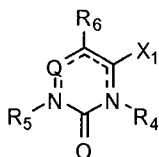
25



en donde

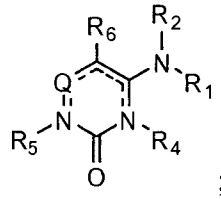
R_{17} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido.

17. Un proceso caracterizado porque comprende:
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



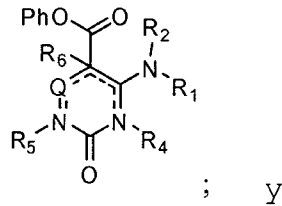
con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula

5



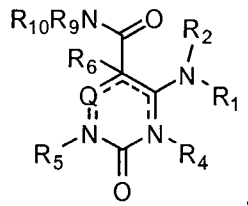
hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula X_2COOPh bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

10



hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$ bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula

15



20 en donde

X_1 y X_2 son cada uno independientemente un grupo de partida;

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de
25 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-12}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-12}$),

bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido;

5 R₂ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

 R₄ y R₅ están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R₄ y R₅ están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

 R₆ está seleccionado del grupo que consiste de
25 hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀),
haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)
sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
5 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
(C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
(C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
(C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋
10 ₁₀), cada uno substituido o no substituido, con la condición
de que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza
forma parte de un enlace doble;

R₇ y R₈ están cada uno independientemente seleccionados
del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,
15 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
(C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃),
sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
20 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
(C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
(C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
(C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
25 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋

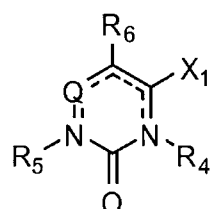
10), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al
 5 cual se enlaza forma parte de un enlace doble;

R₉ es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno; y

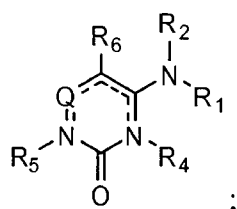
R₁₀ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi,
 10 heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃) sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 15 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 20 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₉ y R₁₀ están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

18. Un proceso caracterizado porque comprende:

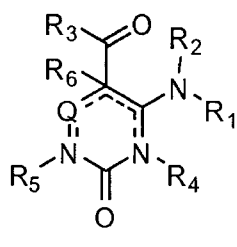
25 hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo
 5 condiciones que forman un primer producto de reacción que
 tiene la fórmula



10 hacer reaccionar el primer producto de reacción con un
 compuesto que tiene la fórmula X_3COR_3 bajo condiciones que
 forman un producto que tiene la fórmula



15

en donde

X_1 y X_3 son cada uno independientemente un grupo de
 partida;

20 Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de
 cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),
 bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo
 (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y

heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

5 R_3 está seleccionado del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquil (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo
 10 (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 15 heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados
 20 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 25 sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo

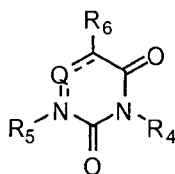
(C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R₄ y R₅ están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

R₆ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R₆ está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 5 (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
 10 (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada
 15 uno substituido o no substituido, o R_7 y R_5 están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

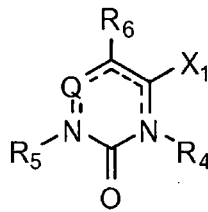
19. El proceso de conformidad con cualesquiera de las
 20 reivindicaciones 17 y 18, caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula $\text{PO}(\text{X}_1)_3$ bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula

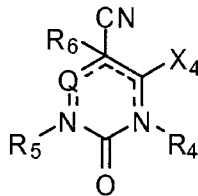
5



20. Un proceso caracterizado porque comprende:

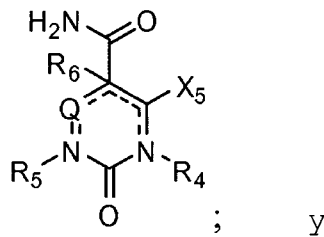
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

10



con un ácido bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula

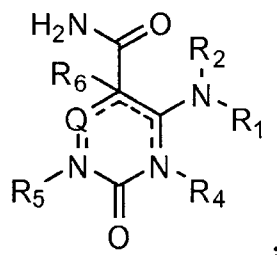
15



; y

hacer reaccionar el producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula NHR_1R_2 bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula

20



25

en donde

X_4 es un grupo de partida;

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de
 cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),
 5 bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo
 (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no
 substituido;

R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo*
 10 a hidrógeno;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 15 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada
 20 uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4

y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste de

5 hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}),
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),
 haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
 10 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil
 (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
 (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-}
 15 $_{10}$), cada uno substituido o no substituido, con la condición
 de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza
 forma parte de un enlace doble; y

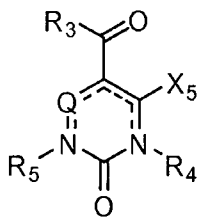
R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,
 20 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3})
 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
 25 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil

(C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 5 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al
 10 cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

21. Un proceso caracterizado porque comprende:

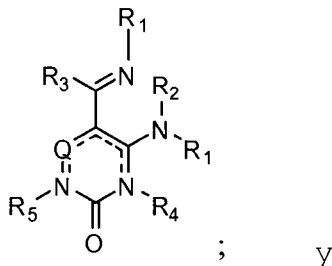
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

15



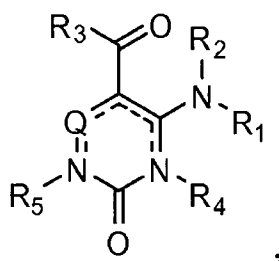
con un compuesto que tiene la fórmula NHR₁R₂ bajo condiciones que forman un producto de reacción que tiene la fórmula

20



hacer reaccionar el producto de reacción con un ácido bajo condiciones que forman un producto que tiene la fórmula

5



en donde

R_5 es un grupo de partida;

10

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 15 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_3 está seleccionado del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquil (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}),
 20 iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),
 25

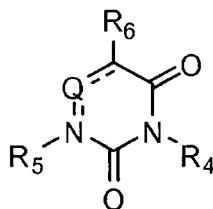
heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 5 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 10 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),
 15 heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace
 20 doble; y
 25

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_7 y R_5 están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

22. Un compuesto que tiene la fórmula:

20



caracterizado porque

25

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),

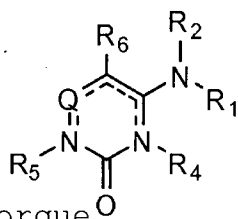
heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_7 y R_8 están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de

que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

23. Un compuesto que tiene la fórmula:

5



caracterizado porque

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste de
 10 cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),
 bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo
 (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y
 heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no
 substituido;

15 R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo*
 a hidrógeno;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 20 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),
 carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}),
 sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo
 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-}
 25 5), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-}

10), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

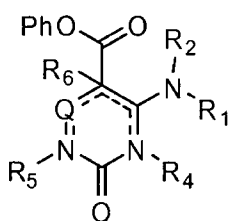
10 R_6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
 15 sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
 20 heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados
 25 del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,

carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
 (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)
 5 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
 (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
 (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
 (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 10 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados
 juntos para formar un anillo substituido o no substituido,
 15 con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al
 cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

24. Un compuesto que tiene la fórmula:

20



caracterizado porque

Q está seleccionado de CR₇R₈, CO y CS;

R₁ está seleccionado del grupo que consiste de
 25 cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂),

bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

5 R_2 es hidrógeno o un substituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

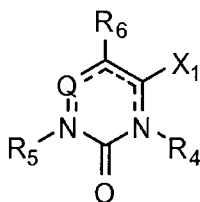
R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 5 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
 10 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y
 15 R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 20 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
 25 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados
 5 juntos para formar un anillo substituido o no substituido,
 con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al
 cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

25. Un compuesto que tiene la fórmula:

10



caracterizado porque

X₁ es un grupo de partida;

15

Q está seleccionado de CR₇R₈, CO y CS;

R₄ y R₅ están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí,
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,
 oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,
 20 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo
 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 25 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋

5), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste de

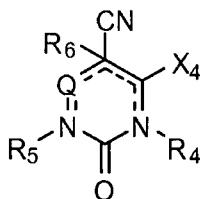
10 hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,

25 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino

(C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
 (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)
 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 5 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
 (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
 (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
 (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 10 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados
 juntos para formar un anillo substituido o no substituido,
 con la condición de que R₈ está ausente cuando el átomo al
 15 cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

26. Un compuesto que tiene la fórmula:



20 caracterizado porque

X₄ es un grupo de partida;

Q está seleccionado de CR₇R₈, CO y CS;

R₄ y R₅ están cada uno independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi,
 25 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,

oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,
 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀),
 carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃),
 sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo
 5 (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀),
 heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅),
 heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂),
 10 heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀),
 bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada
 uno substituido o no substituido, con la condición de que R₄
 y R₅ están cada uno independientemente ausentes cuando los
 átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace
 15 doble;

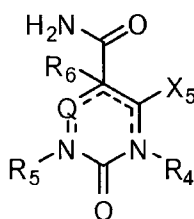
R₆ está seleccionado del grupo que consiste de
 hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C₁₋₁₀),
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀),
 haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),
 20 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃)
 sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo
 (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil
 (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo
 (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril
 25 (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble; y

5 R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
 10 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
 15 (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_7 y R_5 están tomados
 20 juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

27. Un compuesto que tiene la fórmula:

25



caracterizado porque

X_5 es un grupo de partida;

5 Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonylalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble;

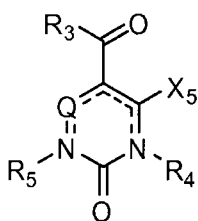
R_6 está seleccionado del grupo que consiste de
25 hidrógeno, heteroariloxi, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),
haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
5 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil
(C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
(C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
(C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-}
10 10), cada uno substituido o no substituido, con la condición
de que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza
forma parte de un enlace doble; y

R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados
del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi,
15 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino
(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo
(C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),
tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),
sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo
20 (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil
(C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo
(C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril
(C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),
heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),
25 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y

heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_7 y R_5 están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

28. Un compuesto que tiene la fórmula:



10 caracterizado porque

X_5 es un grupo de partida;

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS ;

R_3 está seleccionado del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxiamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquil (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}).

10), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxí, carbonilo, 5 oxicarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo 10 (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), 15 arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble; y

20 R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), 25 tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3})

sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido, o R_7 y R_5 están tomados juntos para formar un anillo substituido o no substituido, con la condición de que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

29. Un compuesto que tiene la fórmula:



caracterizado porque

Q está seleccionado de CR_7R_8 , CO y CS;

20 R_1 está seleccionado del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

25

R_2 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_3 está seleccionado del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alcoxi-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{2-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), oxaalquilo (C_{1-6}), oxialquil (C_{1-4}) oxaalquilo (C_{1-4}), sulfonilalquilo (C_{1-3}) sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxil, carboniloxil, alcoxi, ariloxil, heteroariloxil, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno substituido o no substituido;

10), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, con la condición de que R₄ y R₅ están cada uno independientemente ausentes cuando los átomos a los cuales se enlazan forman parte de un enlace doble; y

10 R₇ y R₈ están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃),

15 tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril

20 (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no substituido, o R₇ y R₅ están tomados juntos para formar un

25 anillo substituido o no substituido, con la condición de

que R_8 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza forma parte de un enlace doble.

30. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, 10-13 y 17-29, caracterizado porque Q es CO.

31. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, 10-13 y 17-29, caracterizado porque Q es $-CR_7=$.

32. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 4, 5, 30 y 31, caracterizado porque L es un alquileo (C_{1-10}) substituido o no substituido.

33. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 4, 5, 30 y 31, caracterizado porque L es un alquileo (C_{1-3}) substituido o no substituido.

34. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 está seleccionado del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido.

35. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 está seleccionado del grupo

que consiste de arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido.

36. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 5 29-33, caracterizado porque R_1 es un arilo (C_{4-12}) substituido o no substituido.

37. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 es un fenilo substituido o no 10 substituido.

38. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 es un bicicloarilo (C_{9-12}) substituido o no substituido.

39. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 es un naftilo substituido o 15 no substituido.

40. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 es un heterobicicloarilo (C_{4-12}) substituido o no substituido. 20

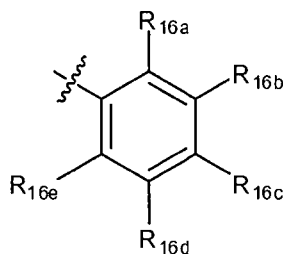
41. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, 25 caracterizado porque R_1 está substituido con uno o más

substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxi, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}) y cicloalquilo (C_{3-8}), cada uno substituido o no substituido.

5 42. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 está substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, etinilo, n-propanolilo y ciclopropilo.

43. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, 15-21, 23, 24 y 29-33, caracterizado porque R_1 comprende:

15



en donde

20 R_{16a} , R_{16b} , R_{16c} , R_{16d} y R_{16e} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxi, alquilo (C_{1-3}) e hidroxialquilo (C_{1-3}), cada uno substituido o no substituido.

44. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13, 15-21, 23-, 24 y 29-43, caracterizado porque R_2 es hidrógeno.

45. El compuesto o proceso de conformidad con
5 cualesquiera de las reivindicaciones 1-44, caracterizado porque R_4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido.

46. El compuesto o proceso de conformidad con
10 cualesquiera de las reivindicaciones 1-14 y 17-45, caracterizado porque R_5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-5}), aminoalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

47. El compuesto o proceso de conformidad con
15 cualesquiera de las reivindicaciones 1-14 y 17-45, caracterizado porque R_5 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo (C_{1-5}), aminoalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-5}), hidroxialquilalcoxi (C_{1-5}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}) y cicloalquilo
20 (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido.

48. El compuesto o proceso de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y 17-45, caracterizado porque R_5 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo (C_{1-3}), alquilamino (C_{1-3}) alquilo (C_{1-3}),
25 dialquilamino (C_{1-3}) alquilo (C_{1-3}), terahidrofuranilalquilo

(C₁₋₃), pirrolidinilalquilo (C₁₋₃), tiazolidinilalquilo (C₁₋₃), hidroxil-alcan (C₁₋₃)-ona-ilo, alcoxi (C₁₋₃)-alcan (C₁₋₃)-ona-ilo, alqueno (C₁₋₅), hidroxialquilo (C₁₋₃), N-alcoxi (C₁₋₃)-acetamidoalquilo (C₁₋₃), tetrahidro-2H-1,2-oxazina-
 5 ona-il-alquilo (C₁₋₃), N-(alquilsulfinil (C₁₋₃) alcoxi (C₁₋₃))-aminoalquilo (C₁₋₃), N-(alquilsulfinil (C₁₋₃) alquilo (C₁₋₃))-aminoalquilo (C₁₋₃), alquilsulfonil (C₁₋₃) alcoxialquilo (C₁₋₃), imidazolidin-ona-il-alquilo (C₁₋₃), dihidroxi-alquilo (C₁₋₅) e isoxazolidin-ona-il-alquilo (C₁₋₃), cada uno
 10 substituido o no substituido.

49. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-14 y 17-45, caracterizado porque R₅ está seleccionado del grupo que consiste de etilo, propilo, n-butilo, ciclopropilo,
 15 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, terahidrofuranilmetilo, terahidrofuraniletilo, pirrolidinilmetilo, tiazolidinilmetilo, tiazolidiniletilo, hidroxil-propan-ona-ilo, metoxi-propan-ona-ilo, butenilo, hidroxibutanilo, N-
 20 metoxi-acetamidometilo, tetrahidro-2H-1,2-oxazina-ona-il-metilo, N-(metilsulfiniletoxi)-aminometilo, N-(metilsulfinilpropil)-aminometilo, metilsulfoniletoximetilo, imidazolidin-ona-il-etilo, dihidroxi-butanilo e isoxazolidin-ona-il-metilo.

50. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8, 10-13, 15-20, 22-27 y 30-49, caracterizado porque R_6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

51. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8, 10-13, 15-20, 22-27 y 30-49, caracterizado porque R_6 es hidrógeno.

52. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, 10-13 y 17-51, caracterizado porque R_7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

53. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, 10-13 y 17-52, caracterizado porque R_8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

54. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 2-7, 12, 13, 17, 19 y 30-53, caracterizado porque R_9 es hidrógeno.

55. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 2, 12, 17, 19 y 30-54, caracterizado porque R_{10} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (C_{1-10}),

hidroxialquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido.

56. El compuesto o proceso de conformidad con
5 cualesquiera de las reivindicaciones 2, 12, 17, 19 y 30-54, caracterizado porque R_{10} no se toma junto con R_9 para formar un anillo.

57. El compuesto o proceso de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 3 y 30-56,
10 caracterizado porque R_{11} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}) y heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), cada uno substituido o no substituido.

58. El compuesto o proceso de conformidad con
15 cualesquiera de las reivindicaciones 4 y 30-57, caracterizado porque R_{12} está seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, cicloalquilo (C_{3-12}) y heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada uno substituido o no substituido.

20 59. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 5, 6, 9, 13, 14 y 30-58, caracterizado porque R_{13} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

60. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 6, 7, 13, 14 y 30-59, caracterizado porque n está seleccionado del grupo que consiste de 1, 2 y 3.

5 61. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 6, 7, 13, 14 y 30-59, caracterizado porque n es 2.

62. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 6, 7, 13, 14 y 30-61,
10 caracterizado porque cada R_{14} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-5}) e hidroxialquilo (C_{1-5}), cada uno substituido o no substituido.

63. El compuesto o proceso de conformidad con
15 cualesquiera de las reivindicaciones 6, 7, 13, 14 y 30-62, caracterizado porque cada R_{15} ésta independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-5}) e hidroxialquilo (C_{1-5}), cada uno substituido o no substituido.

20 64. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 10, 12-14 y 30-63, caracterizado porque R_{16} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, carbonilo, alquilo (C_{1-5}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno substituido o no
25 substituido.

65. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 11, 14 y 30-64, caracterizado porque R_{16a} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y un alquilo (C_{1-5}) substituido
5 o no substituido.

66. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 11, 14 y 30-65, caracterizado porque R_{16c} está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alquilo (C_{1-3}) e
10 hidroxialquilo (C_{1-3}), cada uno substituido o no substituido.

67. El compuesto o proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 17-19, 25 y 30-66, caracterizado porque X_1 es halo.

15 68. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 17, 19 y 30-67, caracterizado porque X_2 es halo.

69. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 18, 19 y 30-68, caracterizado porque X_3 es
20 halo.

70. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 20, 26 y 30-69, caracterizado porque X_4 es halo.

71. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 21, 27, 28 y 30-70, caracterizado porque X_5 es halo.

72. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste
5 de:

(R)-N-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-
10 dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

N-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

15 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

2-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)acetato de
20 Metilo;

ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)acético;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbohidrazida;

5-Acetil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-
dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

5 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(furan-2-carbonil)-
1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-metoxiacetil)-1,3-
dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-(2-
10 metoxietoxi)acetil)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

acetato de 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-
dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-
oxoetilo;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(2-hidroxiacetil)-1,3-
15 dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(4-Yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

20 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
25 1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo;

6-(2-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo;

6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo;

5 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de fenilo;

N-(2-tert-butoxietoxi)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

10 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

15

(R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

N-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

20

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiopoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(5-metilisoxazol-3-carbonil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

ácido 2-(6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-oxoacético;

5 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-hidroxiisoxazolidina-2-carbonil)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(S)-N-(3,4-Dihidroxibutoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

15 N-(2-Hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(R)-6-(2,3-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxipropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

20 (S)-N-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(R)-N-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(S)-6-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

5 (R)-6-(2,5-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(3-Etil-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

10 N-(2-Aminoetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-5-(piperazina-1-carbonil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

15 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N',N',1,3-tetrametil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbohidrazida;

20 3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de fenilo;

N-(2-tert-butoxietoxi)-3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

3-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de fenilo;

N-(2-tert-butoxi-etoxi)-1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

1-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de fenilo;

(R)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(R)-N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(fluorometil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

((R)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico;

5 ((S)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico;

6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona;

10 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

15 6-(4-bromo-2-metilfenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

20 6-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(4-ciclopropil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-(metilcarbamoil) fenilamino)-N-(2-hidroxi etoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

3-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi etoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi etoxi)-3-(2-hidroxi etil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

3-(2-(dimetilamino) etil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi etoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il) metoxi)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

5-(2-(2-(dimetilamino) etoxi) acetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

N-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiciclobutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida; y

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-(oxetan-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida.

73. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

(R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

5 tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-
10 dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

(R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

15 N-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida; y

N-(2-hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-
20 carboxamida.

74. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-73, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

75. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-74, caracterizado porque el compuesto está presente en una mezcla de estereoisómeros.

76. El compuesto de conformidad con cualesquiera de
5 las reivindicaciones 1-16 y 30-74, caracterizado porque el compuesto comprende un estereoisómero sencillo.

77. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

10 78. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 77, caracterizada porque la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral.

79. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 77, caracterizada porque la composición es
15 una formulación líquida adaptada para administración oral.

80. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 77, caracterizada porque la composición es un comprimido.

81. La composición farmacéutica de conformidad con la
20 reivindicación 77, caracterizada porque la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

82. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las
25 reivindicaciones 1-16 y 30-76, caracterizada porque la

composición se adapta para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste de oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de liberación local, subcutáneamente, intraadiposalmente, intraarticularmente e intratecalmente.

10 83. Un kit caracterizado porque comprende:

un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76; e

instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar un estado de enfermedad para la cual el compuesto se administra, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones con respecto a como administrar el compuesto.

20 84. El kit de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

85. Un artículo para la manufactura caracterizado porque comprende:

25 un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76; y materiales de empaquetado.

86. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el material de empaquetado comprende un recipiente para alojar al compuesto.

5 87. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consisten de un estado de enfermedad para la cual el compuesto se administra, información de almacenamiento,
10 información de dosificación y/o instrucciones con respecto a como administrar el compuesto.

88. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el artículo de manufactura comprende el compuesto en una forma de dosis
15 múltiple.

89. Un método terapéutico caracterizado porque comprende administrar un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76 a un sujeto.

90. Un método para inhibir una proteína de cinasa
20 activada con mitógeno (MEK) caracterizado porque comprende poner en contacto la MEK con un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

91. Un método para inhibir una proteína cinasa activada con mitógeno (MEK) caracterizado porque comprende
25 hacer un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones

1-16 y 30-76 presentes en un sujeto con objeto de inhibir la MEK *in vivo*.

92. Un método para inhibir una proteína cinasa activada con Mitógeno (MEK) caracterizado porque comprende
5 administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la MEK *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de conformidad a cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

10 93. Un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína cinasa activada con Mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende hacer un compuesto de
15 conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76 para estar presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

94. Un método para tratar un estado de enfermedad para la cual una proteína de cinasa activada con mitógeno (MEK)
20 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende administrar un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76 a un sujeto, en donde el compuesto se presenta en un sujeto en

una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

95. Un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína cinasa activada con mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la MEK *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

96. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 93-95, caracterizado porque la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste de trastornos hiperproliferativos cancerosos; trastornos hiperproliferativos no cancerosos; pancreatitis; enfermedad del riñón; dolor; prevención de implante de blastocitos; tratar enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrófilos; choque séptico; Enfermedades mediadas con células T, donde la supresión inmunitaria sería de valor; aterosclerosis; e inhibición de las respuestas de queratinocitos para los cocteles del factor de crecimiento.

97. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

98. El método de conformidad con la reivindicación 97,
5 caracterizado porque el cáncer está seleccionado del grupo que consiste de cáncer de cerebro, pulmón, célula escamosa, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorectal, próstata, colon, epidermoide, esofagal, testicular, ginecológico o de
10 tiroides.

99. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque el trastorno hiperproliferativo está seleccionado del grupo que consiste de hiperplasia benigna de la piel, restenosis, e hipertrofia prostática benigna
15 (BPH).

100. El método de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado porque la hiperplasia benigna de la piel es psoriasis.

101. El método de conformidad con la reivindicación
20 96, caracterizado porque la enfermedad relacionada a la vasculogénesis o angiogénesis está seleccionada del grupo que consiste de angiogénesis de tumor y enfermedades inflamatorias crónicas.

102. El método de conformidad con la reivindicación
25 101, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria

crónica está seleccionada del grupo que consiste de artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, 5 degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

103. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 90-102, caracterizado porque la MEK es 10 MEK1.

104. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 90-102, en donde la MEK es MEK2.

105. Un método para inhibir una cinasa regulada extracelular (ERK) caracterizado porque comprende poner en 15 contacto la ERK con un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

106. Un método para inhibir la cinasa regulada extracelular (ERK) caracterizado porque comprende hacer un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 20 30-76 para presentarse en un sujeto con objeto de inhibir la ERK *in vivo*.

107. Un método para inhibir la cinasa regulada extracelular (ERK) caracterizado porque comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se 25 convierte *in vivo* a un segundo compuesto en donde el

segundo compuesto inhibie la ERK *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76.

108. El método de conformidad con cualesquiera de las
5 reivindicaciones 103-107, caracterizado porque la ERK es ERK1.

109. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 103-107, caracterizado porque la ERK es ERK2.

110. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76 para uso como un medicamento.

111. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76, en la
15 manufactura de un medicamento para inhibir una proteína cinasa activada por mitógeno (MEK).

112. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76, en la manufactura de un medicamento para tratar un estado de una
20 enfermedad para la cual una proteína cinasa activada con mitógeno (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

113. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 y 30-76, en la
25 manufactura de un medicamento para tratar trastornos

hiperproliferativos cancerosos; trastornos
hiperproliferativos no cancerosos; pancreatitis; enfermedad
de riñón; dolor; prevención de implante de blastocito;
tratar enfermedades relacionadas con vasculogénesis o
5 angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrófilos; choque
séptico; Enfermedades mediadas con células T, donde la
supresión inmune deberá ser de valor; aterosclerosis; y
inhibición de las respuestas de queratinocito para los
cocteles del factor de crecimiento.

10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	PCT/US07/82138
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	22 OCTOBER 2007 (22.10.07)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.022.197 MT/FOP 20070701/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	MEK-5002-WO
I	Title of Invention	MAPK/ERK KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
II-5	Address	1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DONG, Qing
III-1-5	Address	12935 Flintwood Way San Diego, CA 92130 United States of America
III-1-6	State of nationality	CN
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	FEHER, Victoria
III-2-5	Address	12658 Carmel Country Road, # 89 San Diego, CA 92130 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KALDOR, Stephen W.
III-3-5	Address	4887 Del Mar Mesa Road Del Mar, CA 92130 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	TOMITA, Naoki
III-4-5	Address	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WEITZ, David J.
IV-1-2	Address	TAKEDA SAN DIEGO, INC. 10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(858) 622-8528
IV-1-4	Facsimile No.	(858) 550-0992
IV-1-5	e-mail	david.weitz@takedasd.com
IV-1-6	Agent's registration No.	38,362
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	BRUSTEIN, Mitchell R.
IV-2-2	Address	TAKEDA SAN DIEGO, INC. 10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	(858) 622-8528
IV-2-4	Facsimile No.	(858) 550-0552
IV-2-5	e-mail	mitchell.brustein@takedasd.com
IV-2-6	Agent's registration No.	38,394
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	SMITH, C. Amy
IV-3-2	Address	TAKEDA SAN DIEGO, INC. 10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	(858) 622-8528
IV-3-4	Facsimile No.	(858) 550-0552
IV-3-5	e-mail	asmith@takedasd.com
IV-3-6	Agent's registration No.	42,931
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	23 October 2006 (23.10.2006)	
VI-1-2	Number	60/862,569	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI - 1	
VI-3	Incorporation by reference :		
	where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

.Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description (excluding sequence listing part)	151	-
IX-3	Claims	52	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	11	-
IX-7a	Sub-total number of sheets	220	
IX-6a	Sequence listing part of description	10	-
IX-7	TOTAL	230	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BRUSTEIN, Mitchell R.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	22 OCTOBER 2007 (22.10.07)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



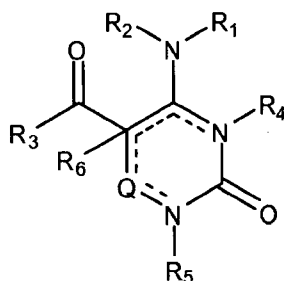
(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140553 A2

- (51) International Patent Classification: **Not classified**
- (21) International Application Number: PCT/US2007/082138
- (22) International Filing Date: 22 October 2007 (22.10.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/862,569 23 October 2006 (23.10.2006) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DONG, Qing** [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, CA 92130 (US). **FEHER, Victoria** [US/US]; 12658 Carmel Country Road, # 89, San Diego, CA 92130 (US). **KALDOR, Stephen W.** [US/US]; 4887 Del Mar Mesa Road, Del Mar, CA 92130 (US). **TOMITA, Naoki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka 532-8686 (JP).
- (74) Agents: **WEITZ, David J.** et al.; Takeda San Diego, Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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.
- (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).
- Published:**
- without international search report and to be republished upon receipt of that report
 - with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: MAPK/ERK KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds, pharmaceutical compositions, kits and methods are provided for use with MEK that comprise a compound selected from the group consisting of : wherein the variables are as defined herein.

WO 2008/140553 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140553 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 239/557 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) C07D 239/545 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/082138

(22) International Filing Date: 22 October 2007 (22.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/862,569 23 October 2006 (23.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
541-0045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DONG, Qing** [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, CA 92130 (US). **FEHER, Victoria** [US/US]; 12658 Carmel Country Road, # 89, San Diego, CA 92130 (US). **KALDOR, Stephen W.** [US/US]; 4887 Del Mar Mesa Road, Del Mar, CA 92130 (US). **TOMITA, Naoki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka 532-8686 (JP).

(74) Agents: **WEITZ, David J.** et al.; Takeda San Diego, Inc.,
10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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.

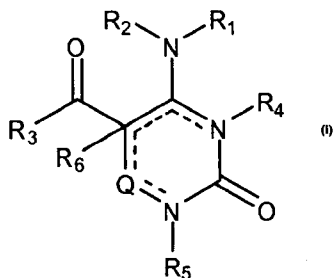
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

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
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(88) Date of publication of the international search report:
26 February 2009

(54) Title: MAPK/ERK KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds, pharmaceutical compositions, kits and methods are provided for use with MEK that comprise a compound selected from the group consisting of : wherein the variables are as defined herein.

WO 2008/140553 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/082138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/06 C07D405/12 C07D413/06 C07D239/557
C07D239/545 A61K31/513 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)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/100549 A1 (SALITURO FRANCESCO [US] ET AL) 29 May 2003 (2003-05-29) claims	1, 2, 8-12, 30-71, 74-113
X	GRAUERT, ROLF W.: "Substituted 5-deazaflavins. Part 6. 8-(Dimethylamino)-5-(trifluoromethyl)-5-de azaflavins" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) , 317(1), 42-5 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1984, XP002505024 page 43; compound 1B ----- -/-	1



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

21 November 2008

Date of mailing of the international search report

07/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/082138

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WALLACE ELI M ET AL: "PROGRESS TOWARDS THERAPEUTIC SMALL MOLECULE MEK INHIBITORS FOR USE IN CANCER THERAPY" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 5, no. 2, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 215-229, XP008069118 ISSN: 1568-0266 figures 12-19	1-113
A	WO 2005/000818 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BLACK SHANNON LEIGH [DE]; KAUFMAN MICHAEL DAVI) 6 January 2005 (2005-01-06) claims	1-113
A	US 2005/250782 A1 (MARLOW ALLISON L [US] ET AL) 10 November 2005 (2005-11-10) claims	1-113
A	US 2006/030610 A1 (KOCH KEVIN [US] ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09) claims	1-113
T	PRICE S: "Putative allosteric MEK1 and MEK2 inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200806 GB, vol. 18, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 603-627, XP002505025 ISSN: 1354-3776 figures 4-12	
A	US 2006/223807 A1 (DAVIS ROGER J [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0169]	1-113
A	BERNIER, JEAN LUC ET AL: "5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 28(4), 497-502 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1985, XP002505026 table II; compound 23	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/082138

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NOGUERAS, MANUEL ET AL: "Aminopyrimidines and derivatives. 22. Synthesis of 3-glycopyranosyl-vic-triazolo[4,5-d]pyrimi dines, 7-glycopyranosyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and 4-glycopyranosylamino-furo[2,3-d]pyrimidin es" XP002505027 retrieved from STN Database accession no. 1989:423861 compounds with RN 121195-43-5, 121195-45-7, 121195-47-9 abstract & NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES , 8(1), 117-32 CODEN: NUNUD5; ISSN: 0732-8311, 1989,	1
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SMIRNOVA, N. M. ET AL: "Cyanoacetylation of 6-aminouracils. Synthesis of 7-aminopyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4,5-trion es" XP002505028 retrieved from STN Database accession no. 1991:101918 compound with RN 132373-29-6 abstract & KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (7), 971-5 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1990,	1
X	EP 0 088 413 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 14 September 1983 (1983-09-14) page 6; compound III page 6, line 36	26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/082138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003100549 A1	29-05-2003	NONE	
WO 2005000818 A	06-01-2005	NONE	
US 2005250782 A1	10-11-2005	US 2005256123 A1	17-11-2005
US 2006030610 A1	09-02-2006	AU 2004270699 A1	17-03-2005
		BR PI0414111 A	31-10-2006
		CA 2537321 A1	17-03-2005
		EP 1673339 A2	28-06-2006
		IS 8392 A	31-03-2006
		JP 4131741 B2	13-08-2008
		JP 2007504241 T	01-03-2007
		KR 20060070558 A	23-06-2006
		MX PA06002466 A	20-06-2006
		WO 2005023759 A2	17-03-2005
US 2006223807 A1	05-10-2006	WO 2006104983 A1	05-10-2006
EP 0088413 A	14-09-1983	DK 90083 A	09-09-1983
		ES 8404358 A1	16-07-1984
		GR 77957 A1	25-09-1984
		JP 1614950 C	15-08-1991
		JP 2040675 B	12-09-1990
		JP 58152890 A	10-09-1983
		PT 76355 A	01-04-1983
		US 4504662 A	12-03-1985

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140553 A4

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 239/557 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) C07D 239/545 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/082138

(22) International Filing Date: 22 October 2007 (22.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/862,569 23 October 2006 (23.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
541-0045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DONG, Qing** [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, CA 92130 (US). **FEHER, Victoria** [US/US]; 12658 Carmel Country Road, # 89, San Diego, CA 92130 (US). **KALDOR, Stephen W.** [US/US]; 4887 Del Mar Mesa Road, Del Mar, CA 92130 (US). **TOMITA, Naoki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka 532-8686 (JP).

(74) Agents: **WEITZ, David J.** et al.; Takeda San Diego, Inc.,
10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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.

(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).

Published:

- with international search report
- with amended claims and statement
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

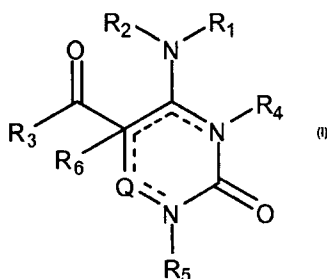
(88) Date of publication of the international search report:

26 February 2009

Date of publication of the amended claims and statement:

30 April 2009

(54) Title: MAPK/ERK KINASE INHIBITORS



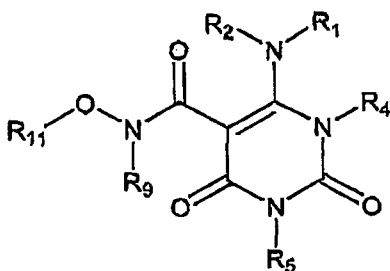
(57) Abstract: Compounds, pharmaceutical compositions, kits and methods are provided for use with MEK that comprise a compound selected from the group consisting of : wherein the variables are as defined herein.

WO 2008/140553 A4

**AMENDED CLAIMS received by the International Bureau on
05 March 2009 (05.03.2009)**

What is claimed is:

1. The compound according to claim 1 having the formula:



wherein

R₁ is selected from the group consisting of (C₄₋₁₂)aryl and hetero(C₁₋₁₀)aryl, each substituted or unsubstituted;

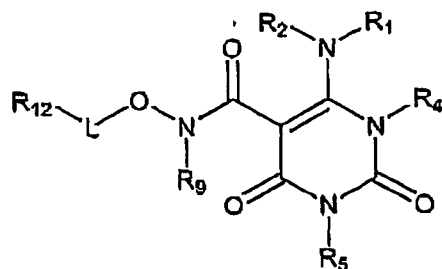
R₂ is hydrogen;

R₄ and R₅ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted (C₁₋₅)alkyl;

R₉ is hydrogen; and

R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁₋₁₀)alkyl, halo(C₁₋₁₀)alkyl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, amino (C₁₋₁₀)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₈₋₁₂)bicycloaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₉₋₁₂)bicycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)bicycloalkyl, (C₄₋₁₂)aryl, hetero(C₁₋₁₀)aryl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl and hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound according to claim 1 having the formula:

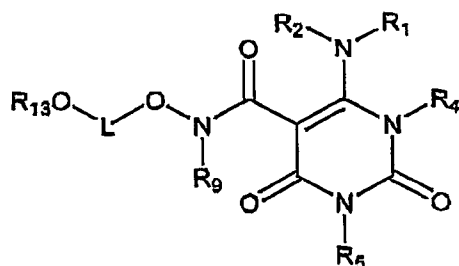


wherein

L is a substituted or unsubstituted (C₁₋₁₀)alkylene; and

R₁₂ is selected from the group consisting of hydroxyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl and hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted.

3. The compound according to claim 1 having the formula:

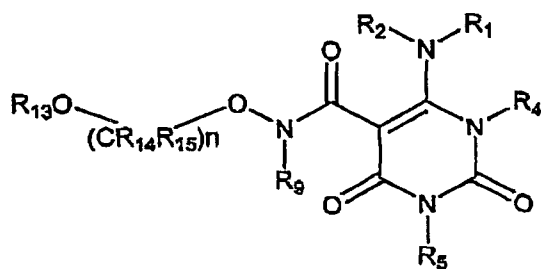


wherein

L is a substituted or unsubstituted (C₁₋₁₀)alkylene; and

R₁₃ is selected from the group consisting of hydrogen and a substituted or unsubstituted (C₁₋₅)alkyl.

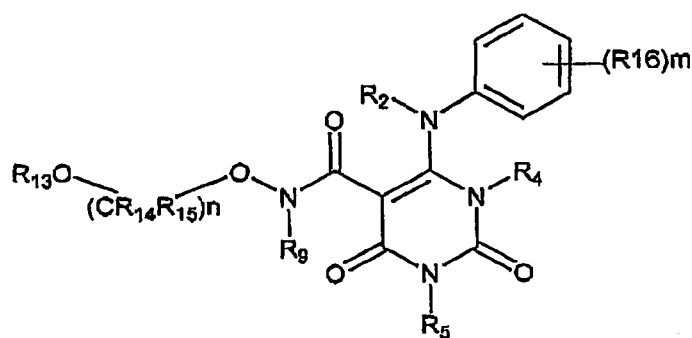
4. The compound according to claim 1 having the formula:



wherein

n is selected from the group consisting of 1, 2, 3, 4, 5 and 6;
 R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen and a substituted or unsubstituted (C_{1-5}) alkyl; and
 each R_{14} and R_{15} is independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, (C_{1-5}) alkyl and hydroxy (C_{1-5}) alkyl, each substituted or unsubstituted.

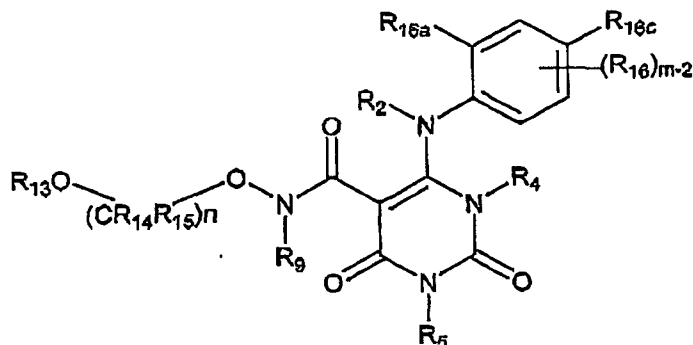
5. The compound according to claim 1 having the formula:



wherein

n is selected from the group consisting of 1, 2, 3, 4, 5 and 6;
 m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
 R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen and a substituted or unsubstituted (C_{1-5}) alkyl; and
 each R_{14} and R_{15} is independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, (C_{1-5}) alkyl and hydroxy (C_{1-5}) alkyl, each substituted or unsubstituted; and
 each R_{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, carbonyl, (C_{1-5}) alkyl and (C_{3-12}) cycloalkyl, each substituted or unsubstituted.

6. The compound according to claim 1 having the formula:



wherein

n is selected from the group consisting of 1, 2, 3, 4, 5 and 6;

$m-2$ is selected from the group consisting of 0, 1, 2, and 3,

R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen and a substituted or unsubstituted (C_{1-5}) alkyl; and

each R_{14} and R_{15} is independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, (C_{1-5}) alkyl and hydroxy (C_{1-5}) alkyl, each substituted or unsubstituted; and

each R_{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, carbonyl, (C_{1-5}) alkyl and (C_{3-12}) cycloalkyl, each substituted or unsubstituted;

R_{16a} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and a substituted or unsubstituted (C_{1-5}) alkyl; and

R_{16c} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, thio, (C_{1-3}) alkyl and hydroxy (C_{1-3}) alkyl, each substituted or unsubstituted.

7. The compound according to any one of claims 1-3 wherein R_1 is a substituted or unsubstituted (C_{4-12}) aryl.
8. The compound according to any one of claims 1 and 2 wherein R_1 is a substituted or unsubstituted phenyl.
9. The compound according to any one of claims 1-4 wherein R_1 is substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, thio,

alkoxy, (C₁₋₃)alkyl, hydroxy(C₁₋₃)alkyl and (C₃₋₈)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted.

10. The compound according to claim 6 wherein R_{16a} is halo.
11. The compound according to any one of claims 6 or 10 wherein R_{16c} is halo.
12. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

N-(cyclopropylmethoxy)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 6-(2-Fluoro-4-iodophenylamino)-*N*-methoxy-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 6-(2-Fluoro-4-iodophenylamino)-*N*-hydroxy-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
N-(2-tert-butoxyethoxy)-6-(2-chloro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (R)-6-(2-chloro-4-iodophenylamino)-*N*-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 6-(2-Fluoro-4-iodophenylamino)-*N*-(3-hydroxypropoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (S)-*N*-(3,4-Dihydroxybutoxy)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (R)-6-(2,3-Difluoro-4-iodophenylamino)-*N*-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (S)-*N*-(2,3-Dihydroxypropoxy)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (R)-*N*-(2,3-Dihydroxypropoxy)-6-(4-iodo-2-methylphenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
 (S)-6-(2-Chloro-4-iodophenylamino)-*N*-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;

(R)-6-(2,5-Difluoro-4-iodophenylamino)-N-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(3-Ethyl-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
N-(2-tert-butoxyethoxy)-3-ethyl-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
3-Ethyl-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
N-(2-tert-butoxyethoxy)-1-ethyl-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
1-Ethyl-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(2-Fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxylic acid ((R)-2,4-dihydroxy-butoxy)-amide;
6-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxylic acid ((S)-2,4-dihydroxy-butoxy)-amide;
6-(4-bromo-2-chlorophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(4-bromo-2-fluorophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(4-bromo-2-methylphenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(4-ethynyl-2-fluorophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(4-cyclopropyl-2-fluorophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;

6-(2-fluoro-4-(methylcarbamoyl)phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
3-cyclopropyl-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-3-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide;
3-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide; and
6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-N-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

13. A compound of claim 1 wherein the compound is: (R)-N-(2,3-dihydroxypropoxy)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

14. A compound of claim 1 wherein the compound is: 6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

15. A compound of claim 1 wherein the compound is: 6-(2-chloro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

16. A compound of claim 1 wherein the compound is: (R)-6-(2-chloro-4-iodophenylamino)-N-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

17. A compound of claim 1 wherein the compound is: N-(1,3-dihydroxypropan-2-yloxy)-6-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.

18. A compound of claim 1 wherein the compound is: N-(2-hydroxyethoxy)-6-(4-iodo-2-methylphenylamino)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide.
19. The compound according to any one of claims 1-18 wherein the compound is present in a mixture of stereoisomers.
20. The compound according to any one of claims 1-18 wherein the compound comprises a single stereoisomer.
21. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a compound according to any one of claims 1-20.
22. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the composition is a solid formulation adapted for oral administration.
23. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the composition is a liquid formulation adapted for parenteral administration.
24. A compound according to any one of claims 1-20 for use as a medicament.
25. Use of a compound according to any one of claims 1-20 in the manufacture of a medicament for treating cancerous hyperproliferative disorders; non-cancerous hyperproliferative disorders; pancreatitis; kidney disease; pain; preventing blastocyte implantation; treating diseases related to vasculogenesis or angiogenesis; asthma; neutrophil chemotaxis; septic shock; T-cell mediated diseases where immune suppression would be of value; atherosclerosis; and inhibition of keratinocyte responses to growth factor cocktails.

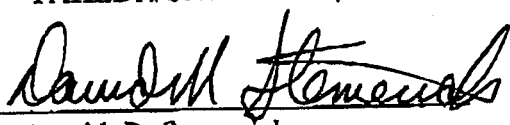
Statement under Article 19(1)

Applicants believe that the amendments to the claims do not impact the disclosure or the drawings of the international application.

Respectfully Submitted,
TAKEDA SAN DIEGO, INC.

5 March 2009

Date

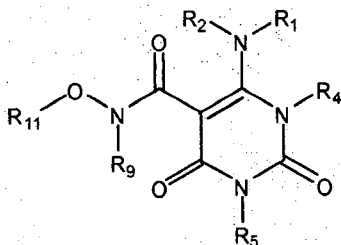
By: 

David R. Stemerick
U.S. Reg. No. 40,187
Attorney/Agent for Applicant

STATEMENT UNDER ARTICLE 19 (1)

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste de arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno substituido o no substituido;

R₂ es hidrógeno;

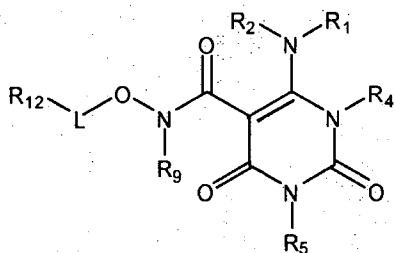
R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo (C₁₋₅) substituido o no substituido;

R₉ es hidrógeno; y

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂) alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno substituido o no

substituido; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

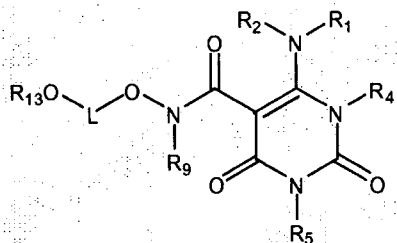


en donde

L es un alquileo (C_{1-10}) substituido o no substituido; y

R_{12} se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, cicloalquilo (C_{3-12}) y heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada uno substituido o no substituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:

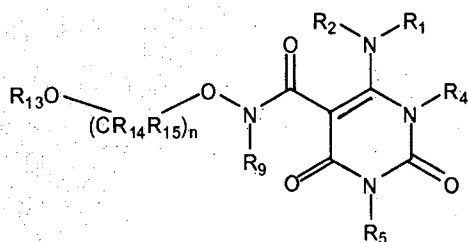


en donde

L es un alquileo (C_{1-10}) substituido o no substituido; y

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) substituido o no substituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



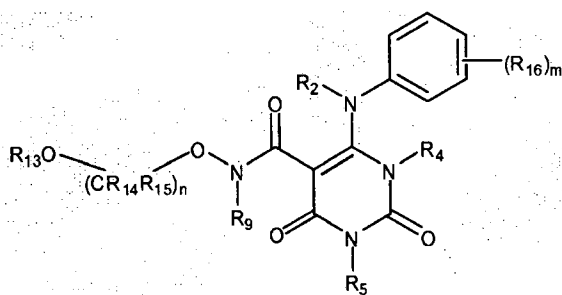
en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido; y

cada R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁₋₅) e hidroxialquilo (C₁₋₅), cada uno sustituido o no sustituido.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

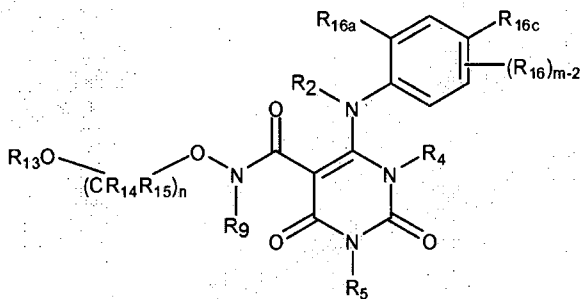
R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido; y

cada R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo

que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₅) e hidroxialquilo (C₁₋₅), cada uno substituido o no substituido; y

cada R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, carbonilo, alquilo (C₁₋₅) y cicloalquilo (C₃₋₁₂), cada uno substituido o no substituido.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

m-2 se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2 y 3,

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C₁₋₅) substituido o no substituido; y

cada R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₅) e hidroxialquilo (C₁₋₅), cada uno substituido o no substituido; y

cada R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, carbonilo, alquilo (C₁₋₅) y cicloalquilo (C₃₋₁₂), cada uno substituido o no substituido;

R_{16a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

halo y un alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido; y

R_{16c} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R₁ es un arilo (C₄₋₁₂) sustituido o no sustituido.

8. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R₁ es un fenilo sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R₁ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxi, alquilo (C₁₋₃), hidroxialquilo (C₁₋₃) y cicloalquilo (C₃₋₈), cada uno sustituido o no sustituido.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R_{16a} es halo.

11. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 6 ó 10, caracterizado porque R_{16c} es halo.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

N-ciclopropilmetoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxicamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(2-tert-butoxietoxi)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidropropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-(3,4-dihidroxi-butoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-6-(2,3-difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(S)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

(R)-6-(2,5-Difluoro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(3-Etil-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(2-tert-butoxietoxi)-3-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

3-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

N-(2-tert-butoxietoxi)-1-etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

1-Etil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

((R)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

((S)-2,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico;

6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-bromo-2-metilfenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-

dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

6-(4-ciclopropil-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-
1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-
carboxamida;

6-(2-fluoro-4-(metilcabamoil)fenilamino)-N-(2-
hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

3-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-
hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-
5-carboxamida;

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-3-(2-
hidroxietil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-
carboxamida;

3-(2-(dimetilamino)etil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-
N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirimidin-5-carboxamida; y

6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-N-((1-
metilpiperidin-4-il)metoxi)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto es: (R)-N-(2,3-
dihidroxipropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto es: 6-(2-fluoro-4-
yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: (R)-6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: N-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es: N-(2-hidroxietoxi)-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

19. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque el compuesto se presenta en una mezcla de estereoisómeros.

20. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque el compuesto comprende un estereoisómero sencillo.

21. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque la composición es una

formulación sólida adaptada para la administración oral.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

24. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-20, para uso como un medicamento.

25. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-20, en la manufactura de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos cancerosos; trastornos hiperproliferativos no cancerosos; pancreatitis; enfermedad renal; dolor; prevención de implante de blastocito; tratar enfermedades relacionadas a la vasculogénesis o angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrofilos; choque séptico; enfermedades mediadas por células T donde la supresión inmune sería valiosa; aterosclerosis e inhibición de las respuestas del queratinocito para los cócteles del factor de crecimiento.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference MEK-5002-WO	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/082138	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 October 2007 (22.10.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 October 2006 (23.10.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | 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 Article 35(2) 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 |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 28 April 2009 (28.04.2009)
	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne e-mail: pt04.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/082138

International filing date (day/month/year)
22.10.2007

Priority date (day/month/year)
23.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D403/06 C07D405/12 C07D413/06 C07D239/557 C07D239/545 A61K31/513 A61P35/00

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
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

Kollmannsberger, M
Telephone No. +49 89 2399-7364



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/082138

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

International application No.
PCT/US2007/082138

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 22-29

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 22-29 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/082138

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>3-7,13,14,17-21</u>
	No: Claims	<u>1,2,8-12,30-71,74-113</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>3-7,13,14,17-21</u>
	No: Claims	<u>1,2,8-12,30-71,74-113</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-113</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2007/082138

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 22-29 are directed at synthesis intermediates claimed to be useful in the preparation of the final compounds. These claims define structurally very simple compounds and cover well-known products such as barbituric acid (!) (claim 22), 6-anilinouracil (claim 23), 6-fluorouracil (claim 25), 5-carbamoyl-6-methyluracil (claim 27) or 6-carbamoyluracil (claim 28). The intermediates of claim 26 (including the only corresponding example in the description, G1 on page 110) have been disclosed by the applicant himself already 25 years ago (see EP-A-0088413). Claim 24 appears to be included in claim 1. Such a claim drafting is not acceptable. A preliminary search revealed thousands of novelty destroying documents for these claims. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 22-29 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

These claims have not been searched and will not be examined.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 89-109 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V-1. State of the art

The following documents have been cited:

- D1: US 2003/100549 A1 (SALITURO FRANCESCO [US] ET AL) '29 May 2003 (2003-05-29)
- D2: GRAUERT, ROLF W.: "Substituted 5-deazaflavins. Part 6. 8-(Dimethylamino)-

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

International application No.

PCT/US2007/082138

- 5-(trifluoromethyl)-5-de azaflavins" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) , 317(1), 42-5 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1984, XP002505024
- D3: WALLACE ELI M ET AL: "PROGRESS TOWARDS THERAPEUTIC SMALL MOLECULE MEK INHIBITORS FOR USE IN CANCER THERAPY" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 5, no. 2, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 215-229, XP008069118 ISSN: 1568-0266
- D4: WO 2005/000818 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BLACK SHANNON LEIGH [DE]; KAUFMAN MICHAEL DAVI) 6 January 2005 (2005-01-06)
- D5: US 2005/250782 A1 (MARLOW ALLISON L [US] ET AL) 10 November 2005 (2005-11-10)
- D6: US 2006/030610 A1 (KOCH KEVIN [US] ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09)
- D7: PRICE S: "Putative allosteric MEK1 and MEK2 inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200806 GB, vol. 18, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 603-627, XP002505025 ISSN: 1354-3776
- D8: US 2006/223807 A1 (DAVIS ROGER J [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05)
- D9: BERNIER, JEAN LUC ET AL: "5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 28(4), 497-502 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1985, XP002505026
- D10: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NOGUERAS, MANUEL ET AL: "Aminopyrimidines and derivatives. 22. Synthesis of 3-glycopyranosyl-vic-triazolo[4,5-d]pyrimidines, 7-glycopyranosyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and 4-glycopyranosylamino-furo[2,3-d]pyrimidines" XP002505027 retrieved from STN Database accession no. 1989:423861
- D11: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SMIRNOVA, N. M. ET AL: "Cyanoacetylation of 6-aminouracils. Synthesis of 7-aminopyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4,5-triones" XP002505028 retrieved from STN Database accession no. 1991:101918
- D12: EP-A-0 088 413 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 14 September 1983 (1983-09-14)

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

International application No.

PCT/US2007/082138

In the following paragraphs references to the above documents relate to the parts indicated in the search report unless specified otherwise.

V-2. Novelty

D1 discloses compounds included in claims 1,2,8-12, 30-71. Proviso (d) of present claim 1 excludes compounds in which R1 is phenyl and R3 is NHR10 with R10 phenyl or pyridyl. D1 is not limited to such definitions, see definitions of R1 and XR2 in claim 1 of D1. Since D1 relates to diseases also mentioned in present claims 89-109 also claims 74-113 are not novel.

The compounds of claims 3-7,13 and 14 are novel over D1 due to the hydroxamide structure and the compounds of claims 15 and 16 due to the bicyclic central structure.

D2 discloses a compound included in at least claim 1 for R3=haloalkyl.

The compounds disclosed in D8-D11 relate to the provisos (a)-(d) in claim 1.

D3-D6 disclose MEK inhibitors which differ from the present claims in the central heterocyclic ring.

V-3. Inventive step

The application deals with inhibitors of MEK1 and/or MEK2. Closest prior art may be seen in D3 which discloses a variety of MEK inhibitors having a phenyl ring as central structural unit in contrast to the presently claimed pyrimidone-like structures. The problem to be solved was the provision of further MEK inhibitors which may be useful in the treatment of various diseases. Although D4/D5 discloses pyridone-like structures as central moieties and D6 some bicyclic structures there is no hint for a man skilled in the art to modify the compounds known from D3 by the replacement of phenyl with the claimed pyrimidone-like central ring. Novel parts of the claims are thus considered inventive.

In a following regional phase the applicant may nevertheless be asked to justify the

present generalisations (in particular in R1, R3-R6 and Q) with respect to the examples prepared and tested in the present description.

Re Item VII

Certain defects in the international application

The description does not cite any prior art document relating to MEK inhibitors in contrast to the requirements of Rule 5.1 (ii) and (iii) PCT. Neither are the prior art documents relating to the provisos (a)-(d) (presumably D8-D11) identified in the description.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- VIII-1. Definitions like "a substituent convertible in vivo to hydrogen", "leaving group" etc. used in the present claims are unclear (Art. 6 PCT) and do not define the scope of the claims. "Leaving group" is meaningless without at least defining the reaction type.
- VIII-2. The processes in claims 17-21 do not define the final compounds obtained (Art. 6 PCT).
- VIII-3. The category of claims 30-71 is unclear (process? product?).
- VIII-4. Claims 71 and 72 lack a reference to a generic claim (Rule 6.4(a) PCT).
- VIII-5. Claims 77-113 define medical uses and compositions. In addition to compounds of claims 1-16 they also relate to compounds of claims 22-29 (via e. g. claim 30) which, however, are presented in the description as synthesis intermediates. These claims appear to lack support in the description (Art. 6 PCT).
- VIII-6. The description defines chemical residues in contrast to generally accepted nomenclature. Alkyl groups are defined as including heteroatoms (par. [0030]), CF₃ and nitriles are said to be alkyl groups as well (par [0089]). Par [0089] further states that any group may be substituted by any other group which

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

International application No.

PCT/US2007/082138

makes the substituent listings in the claims completely meaningless. These definitions in the description throw doubts on the scope of the claims (Art. 6 PCT).

- VIII-7. The applicant's attention is drawn to Rule 6.1(a) PCT according to which the number of claims should be reasonable in consideration of the nature of the invention claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/082138

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WEITZ, David J.
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 17 September 2008 (17.09.2008)	
Applicant's or agent's file reference MEK-5002-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/082138	International filing date (day/month/year) 22 October 2007 (22.10.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 October 2006 (23.10.2006)
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 October 2006 (23.10.2006)	60/862,569	US	21 August 2008 (21.08.2008)

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

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

e-mail PT04.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 04

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

<120> MAPK/ERK INHIBIDORES DE CINASA

<130> MEK-5002-WO

<150> 60/862,569

<151> 2006-10-23

<160> 6

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Residuos 2-393 de MEK1 humana con eliminación de residuos 32-51, mutaciones S218E y S222D, y una marquilla de 6-histidina en el N terminal.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(28)

<223> Marquilla de 6-histidina en el N terminal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(400)

<332> Residuos 2-393 de MEK1 humana con eliminación de residuos 32-51, mutaciones S218E y S222D.

<400> 1

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
20 25 30

Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
35 40 45

Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
50 55 60

Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
65 70 75 80

Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
85 90 95

Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
100 105 110

Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys

Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly
130 135 140

Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln
145 150 155 160

Val Leu Lys Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val
165 170 175

Ser Ile Ala Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys
180 185 190

Ile Met His Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg
195 200 205

Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp
210 215 220

Glu Met Ala Asn Asp Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu
225 230 235 240

Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met
245 250 255

Gly Leu Ser Leu Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro
260 265 270

Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly
275 280 285

Asp Ala Ala Glu Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu
290 295 300

Ser Ser Tyr Gly Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu
305 310 315 320

Leu Asp Tyr Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val
325 330 335

Phe Ser Leu Glu Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn
340 345 350

Pro Ala Glu Arg Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile
355 360 365

Lys Arg Ser Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser
370 375 380

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25
Thr Ile Gly Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
385 390 395 400

<210> 2
<211> 1203
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Codificación de la secuencia de ADN SEQ ID NO: 1.

<400> 2
atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg 60
tattttcagg gcgccatggg atccccaag aagaagccga cgcccatcca gctgaacccg 120
gccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggccttt 180
cttaccaga agcagaaggt gggagaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagtgag 240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtggtgttc aaggtctccc acaagccttc tggcctggtc 300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaaccgcaa tccggaacca gatcataagg 360
gagctgcagg ttctgcatga gtgcaactct ccgtacatcg tgggcttcta tgggtgcgttc 420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcatg gagcacatgg atggaggttc tctggatcaa 480
gtcctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaatTTtag gaaaagttag cattgctgta 540
ataaaaggcc tgacatatct gagggagaag cacaagatca tgcacagaga tgtcaagccc 600
tccaacatcc tagtcaactc ccgtggggag atcaagctct gtgactttgg ggtcagcggg 660
cagctcatcg acgaaatggc caacgacttc gtgggcacaa ggtcctacat gtcgccagaa 720
agactccagg ggactcatta ctctgtgcag tcagacatct ggagcatggg actgtctctg 780
gtagagatgg cggttggggag gtatcccatc cctcctccag atgccaagga gctggagctg 840
atgtttgggt gccagggtgga aggagatgcg gctgagaccc caccaggcc aaggaccccc 900
gggaggcccc ttagctcata cggaatggac agccgacctc ccatggcaat ttttgagttg 960
ttggattaca tagtcaacga gcctcctcca aaactgccca gtggagtgtt cagtctggaa 1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgaag 1080
caactcatgg ttcattgttt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtgga ttttgcaggt 1140
tggctctgct ccaccatcgg ccttaaccag cccagcacac caacccatgc tgctggcgtc 1200
taa 1203

<210> 3
<211> 428
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Residuos 1-400 de MEK1 humana con mutaciones S222E y S226D, y una
marquilla de 6-histidina en el N terminal.

<220>

393
403

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(28)

<223> marquilla de 6-histidina en el N terminal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(428)

<223> Residuos 1-400 de MEK humana con mutaciones S222E y S226D

<400> 3

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg
20 25 30

Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu
35 40 45

Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp
50 55 60

Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys
65 70 75 80

Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys
85 90 95

Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly
100 105 110

Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg
115 120 125

Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile
130 135 140

Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly
145 150 155 160

Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu
165 170 175

His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg
180 185 190

Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly
195 200 205

Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys
210 215 220

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25

Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp
225 230 235 240

Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val
245 250 255

Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr
260 265 270

Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu
275 280 285

Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu
290 295 300

Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His
305 310 315 320

Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His
325 330 335

Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
340 345 350

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro
355 360 365

Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
370 375 380

Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser
385 390 395 400

Glu Val Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg
405 410 415

Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val
420 425

<201> 4

<211> 1287

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Codificación de secuencia de ADN SEQ ID NO. 3

<400>

atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tccaacgac cgaaaacctg	60
tattttcagg gcgcatgga acccatgctg gcccgaggga agccggtgct gccggcgctc	120
accatcaacc ctaccatcgc cgagggccca tccctacca gcgagggcgc ctccgaggca	180

395
405

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25

aacctggtgg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca gcagaagaag	240
cggctggaag cctttctcac ccagaaagcc aaggtcggcg aactcaaaga cgatgacttc	300
gaaaggatct cagagctggg cgcgggcaac ggcgggggtg tcaccaaagt ccagcacaga	360
ccctcgggcc tcatcatggc caggaagctg atccaccttg agatcaagcc ggccatccgg	420
aaccagatca tccgcgagct gcaggtcctg cacgaatgca actcgccgta catcgtgggc	480
ttctacgggg ccttctacag tgacggggag atcagcattt gcatggaaca catggacggc	540
ggctccctgg accaggtgct gaaagaggcc aagaggattc ccgaggagat cctggggaaa	600
gtcagcatcg cggttctccg gggcttggcg tacctccgag agaagcacca gatcatgcac	660
cgagatgtga agccctcaa catcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac	720
ttcgggggtga gcggccagct catagacgaa atggccaacg acttcgtggg cacgcgctcc	780
tacatggctc cggagcgggt gcagggcaca cattactcgg tgcagtcgga catctggagc	840
atgggcctgt ccctggtgga gctggccgtc ggaaggtacc ccatccccc gcccgacgcc	900
aaagagctgg aggccatctt tggccggccc gtggtcgacg ggaagaagg agagcctcac	960
agcatctcgc ctccggccgag gcccccggg cgccccgtca gcggtcacgg gatggatagc	1020
cggcctgcca tggccatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaag	1080
ctgcccaacg gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttg tcaataaatg cctcatcaag	1140
aaccagcgg agcgggcgga cctgaagatg ctcaaaacc acaccttcat caagcgggtcc	1200
gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa ccctgaggct gaaccagccc	1260
ggcacacca cgcgcaccgc cgtgtaa	1287

<210> 5
 <211> 614
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Residuos 1-379 de ERK1 humana con una marquilla de GST en el N terminal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <221> (1)..(235)
 <223> marquilla de GST en el N terminal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (236)..(614)
 <223> Residuos 1-379 de ERK1 humana

<400> 5

Met	Ser	Pro	Ile	Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
1				5				10						15	
Thr	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu
		20					25					30			

386
406

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala Ala
225 230 235 240

Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly
245 250 255

Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp
260 265 270

Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr
275 280 285

Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala
290 295 300

Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr
 305 310 315 320
 Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile
 325 330 335
 Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp
 340 345 350
 Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu
 355 360 365
 Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln
 370 375 380
 Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg
 385 390 395 400
 Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys
 405 410 415
 Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His
 420 425 430
 Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro
 435 440 445
 Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp
 450 455 460
 Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu
 485 490 495
 Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala
 500 505 510
 Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala
 515 520 525
 Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg
 530 535 540
 Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu
 545 550 555 560
 Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys
580 585 590

Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro
595 600 605

Gly Val Leu Glu Ala Pro
610

<210> 6
<211> 1854
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Código de secuencia de ADN SEQ ID NO. 5.

<400> 6

atgtccccta tactaggtta ttggaaaatt aagggccttg tgcaaccac tcgacttctt	60
ttggaatatt ttgaagaaaa atatgaagag catttgatg agcgcgatga aggtgataaa	120
tggcgaaaca aaaagtttga attgggtttg gagtttccca atcttcctta ttatattgat	180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatatggt atatatgctga caagcacaac	240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcgggtttg	300
gatattagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagtt	360
gattttctta gcaagctacc tgaaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa	420
acatatttaa atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tgttgtatga cgctcttgat	480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa	540
aaacgtattg aagctatccc acaaattgat aagtacttga aatccagcaa gtatatagca	600
tggcctttgc agggctggca agccacgttt ggtggtggcg accatcctcc aaaatcggat	660
ctggaagtgc tgttcagggt gccctggga tccccgaatt ccgggatggc ggcggcgggc	720
gctcaggggg gcggggggcg ggagccccgt agaaccgagg gggtcggccc ggggggtccc	780
ggggaggtgg agatggtgaa ggggcagccg ttcgacgtgg gcccgcgcta cacgcagttg	840
cagtacatcg gcgagggcgc gtacggcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgcaag	900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttcgaacatc agacctactg ccagcgcacg	960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgttc cgccatgaga atgtcatcgg catccgagac	1020
attctgcggg cgtccaccct ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacctgatg	1080
gagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgctac	1140
ttcctctacc agatcctgcg gggcctcaag tacatccact ccgccaacgt gctccaccga	1200
gatctaaagc cctccaacct gctcatcaac accacctgcg accttaagat ttgtgatttc	1260
ggcctggccc ggattgccga tcctgagcat gaccacaccg gcttcctgac ggagtatgtg	1320

MEK-5002-WO Listado de secuencias. ST25

gctacgcgct ggtaccgggc cccagagatc atgctgaact ccaagggcta taccaagtcc	1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagatgc tctctaaccg gcccatcttc	1440
cctggcaagc actacctgga tcagctcaac cacattctgg gcatcctggg ctccccatcc	1500
caggaggacc tgaattgtat catcaacatg aaggcccgaa actacctaca gtctctgccc	1560
tccaagacca aggtggcttg ggccaagctt ttccccaagt cagactccaa agcccttgac	1620
ctgctggacc ggatgttaac ctttaacccc aataaacgga tcacagtgga ggaagcgctg	1680
gctcaccctt acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc	1740
ttcaccttcg ccatggagct ggatgaccta cctaaggagc ggctgaagga gctcatcttc	1800
caggagacag cacgcttcca gcccggagtg ctggaggccc cctag	1845



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Padigul
Firma Responsable

Fecha Mayo 22 09

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053035-00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:14:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 400

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 53035
	Solicitud internacional	PCT/US2007/082138
	Fecha inicio fase nacional	23/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6917

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 51bis 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 19 JUN. 2009
jfernand