



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0720525-2 B1



(22) Data do Depósito: 18/12/2007

(45) Data de Concessão: 03/03/2020

(54) Título: INIBIDORES DE MAPK/ERK QUINASE

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 US 60/870,913.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

(72) Inventor(es): QING DONG; XIANCHANG GONG; STEPHEN W. KALDOR; TOUFIKE KANOUNI; NICHOLAS SCORAH; MICHAEL B. WALLACE; FENG ZHOU.

(86) Pedido PCT: PCT US2007087913 de 18/12/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/079814 de 03/07/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2009

(57) Resumo: INIBIDORES DE MAPK/ERK QUINASE Compostos com a fórmula seguinte são fornecidos para uso com MEK: em que as variáveis são aqui definidas. também são fornecidas composições farmacêuticas, kits e artigos manufaturados que compreendem tais compostos; métodos e intermediários úteis para a confecção aos compostos; e métodos de uso dos referidos compostos.

INIBIDORES DE MAPK/ERK QUINASE**Campo da invenção**

A presente invenção está relacionada aos compostos que podem ser usados para inibir Proteína-quinases Ativadas por Mitógeno (também conhecidas como MEK e MAPK/ERK quinases), por exemplo, Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno Quinase 1 (também conhecida como MAPKK1, MAPK/ERK Quinase 1 e MEK1) e Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno Quinase 2 (também conhecida MAPKK2, MAPK/ERK Quinase 2 e MEK2), além de composições, kits e artigos manufaturados que compreendem esses compostos. A invenção também está relacionada aos métodos para a inibição de atividade de MEK e/ou ERK, e métodos de tratamento que utilizam os compostos de acordo com a presente invenção. Além disso, a invenção está relacionada aos métodos de produção dos compostos da presente invenção, bem como dos intermediários uteis nesses métodos.

Fundamento da invenção

As vias de sinalização da proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK) estão envolvidas em eventos celulares, tais como crescimento, diferenciação e respostas ao estresse (*J. Biol. Chem.* (1993) 268, 14.553-14.556). Foram identificadas até hoje quatro vias de MAPK paralelas: ERK1/ERK2, JNK, p38 e ERK5. Essas vias são cascatas lineares de quinase, na medida em que MAPKKK fosforila e ativa MAPKK, e MAPKK fosforila e ativa MAPK. Até hoje, foram identificados sete homólogos de MAPKK (MEK1, MEK2, MKK3, MKK4/SEK, MEK5, MKK6 e MKK7) e quatro famílias de MAPK (ERK1/2, JNK, p38 e ERK5). A ativação dessas vias regula a atividade de diversos substratos através de fosforilação. Esses

substratos incluem: fatores de transcrição, tais como TCF, c-myc, ATF2 e os componentes de AP-1, fos e Jun; componentes da superfície celular EGF-R; componentes citosólicos, incluindo PHAS-I, p90^{rsk}, cPLA₂ e c-Raf-1; e
5 componentes do citoesqueleto, tais como tau e MAP2. As cascatas de sinalização de MAPK estão envolvidas no controle de processos celulares, incluindo proliferação, diferenciação, apoptose e respostas ao estresse.

Das vias de sinalização de MAPK conhecidas, a via de
10 RAF-MEK-ERK medeia a sinalização proliferativa e antiapoptótica de fatores de crescimento e fatores oncogênicos, tais como os fenótipos mutantes Ras e Raf que promovem crescimento, progressão e metástase tumoral. Em virtude de sua participação central na mediação da
15 transmissão de sinais que promovem o crescimento de vários receptores de fator de crescimento, a via de RAF-MEK-ERK fornece alvos moleculares com aplicações terapêuticas potencialmente amplas em, por exemplo, distúrbios hiperproliferativos cancerosos e não cancerosos,
20 imunomodulação e inflamação.

MEK ocupa uma posição abaixo estratégica na via de RAF-MEK-ERK, catalisando a fosforilação de seus substratos de MAPK, ERK1 e ERK2 (Anderson e cols. "Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation
25 pathways for ativação of MAP kinase"), *Nature* 1990, v.343, pp. 651-653. Na via de ERK, MAPKK corresponde à MEK (MAP quinase ERK Quinase) e a MAPK corresponde à ERK (Quinase Regulada por Sinal Extracelular). Não foi identificado nenhum outro substrato para MEK além da ERK1 e ERK2 (Seger
30 e cols. "Purification and characterization of mitogen-

activated protein kinase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells", *J. Biol. Chem.*, 1992, v. 267, pp. 14.373-14.381). Essa alta seletividade, além da habilidade única para atuar como uma quinase de dupla especificidade, é consistente com a participação central de MEK na integração de sinais na via de MAPK. MEK também parece estar associada fortemente à MAP quinase antes de fosforilá-la, o que sugere que a fosforilação de MAP quinase por MEK pode necessitar de uma forte interação prévia entre as duas proteínas. Tanto essa necessidade quanto a especificidade incomum de MEK são sugestivas de que pode haver uma diferença suficiente em seu mecanismo de ação em relação a outras proteína-quinases de tal forma que possam ser encontrados inibidores seletivos de MEK, possivelmente operando por meio de mecanismos alostéricos, e não pelo bloqueio usual do sítio de ligação de ATP.

A ação de constitutiva MAPKs foi relatada em >30% de linhagens de células de tumor primário, incluindo linhagens de células derivadas do cólon, pulmão, mama, pâncreas, ovário e rim (Hoshino e cols. "Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors", *Oncogene*, 1999, v. 18, pp.813-822). Foram detectadas concentrações mais elevadas de MAPK/ERK ativa (pMAPK/pERK) em tecido tumoral, comparado com tecido adjacente normal (Sivaraman e cols. "Hyperexpression of mitogen-activated protein kinase in human mama cancer", *J. Clin. Invest.*, 1997, v. 99, pp. 1.478-1.483).

Há uma necessidade contínua para a descoberta de novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças humanas.

As MAPK/ERK quinases, especificamente, sem limitação, MEK1 e MEK2, são alvos especialmente atrativos para a descoberta de novas substâncias terapêuticas em função de seu papel importante em distúrbios hiperproliferativos cancerosos (por exemplo, câncer do cérebro, pulmão, de células escamosas, bexiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeça e pescoço, renal, ovariano, de próstata, cólon-retal, de próstata, do cólon, epidermóide, esofágico, testicular, ginecológico ou da tireóide; distúrbios hiperproliferativos não cancerosos (por exemplo, hiperplasia benigna da pele (por exemplo, psoríase), reestenose, e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatite; doença renal; dor; prevenção da implantação de blastócito; tratamento de doenças relacionadas à vasculogênese ou angiogênese (por exemplo, angiogênese tumoral, doenças inflamatórias agudas e crônicas, tais como artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças cutâneas, tais como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e ovariano, câncer de mama, pulmão, pancreático, de próstata, do cólon e epidermóide); asma; quimiotaxia de neutrófilos; choque séptico; doenças mediadas por células T nas quais a supressão imunológica seria útil (por exemplo, a prevenção de rejeição de transplante de órgãos, doença enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso, esclerose múltipla e artrite reumatóide); condições nas quais o influxo de neutrófilos leve à destruição de tecidos (por exemplo, lesão de reperfusão no infarto do miocárdio e no acidente vascular

cerebral e artrite inflamatória); aterosclerose; inibição de respostas de queratinócitos aos coquetéis de fator de crescimento; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças.

5 Sumário da invenção

A presente invenção está relacionada aos compostos que possuem atividade para a inibição de MAPK/ERK quinases. A presente invenção também fornece composições, artigos manufaturados e kits que compreendem esses compostos, além de métodos para a inibição de MEK e métodos de tratamento com o uso dos compostos de acordo com a presente invenção. Além disso, a invenção está relacionada aos métodos de produção dos compostos da presente invenção, bem como aos intermediários úteis nesses métodos.

Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de MEK de acordo com a presente invenção como um ingrediente ativo. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem opcionalmente compreender 0,001%-100% de um ou mais inibidores desta invenção. Essas composições farmacêuticas podem ser administradas ou co-administradas por diversas vias, incluindo, por exemplo, a via oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por meio de inalação, por via vaginal, intra-ocular, por meio de liberação local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), por via subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou intratecal. As composições também podem ser administradas ou co-administradas em formas de dosagem de liberação lenta.

A invenção também se dirige aos kits e a outros artigos manufaturados para o tratamento de estados de doenças associados à MEK.

Em uma modalidade, é fornecido um kit que contém uma
5 composição que compreende pelo menos um inibidor de MEK da presente invenção em combinação com instruções. As instruções podem indicar o estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções sobre
10 como administrar a composição. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para abrigar a composição. O kit também pode opcionalmente compreender componentes adicionais como, por exemplo, seringas para administração
15 da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou de doses múltiplas.

Em outra modalidade, é fornecido um artigo manufaturado que contém uma composição que compreende pelo menos um inibidor de MEK da presente invenção em combinação
20 com materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para abrigar a composição. O recipiente pode opcionalmente compreender um rótulo que indica o estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento, informações de
25 dosagem e/ou instruções sobre como administrar a composição. O kit também pode opcionalmente compreender componentes adicionais como, por exemplo, seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou de doses múltiplas.

30 Também são fornecidos métodos para a preparação de

compostos, composições e kits de acordo com a presente invenção. Por exemplo, são aqui fornecidos vários esquemas sintéticos para a síntese de compostos de acordo com a presente invenção.

5 Também são fornecidos métodos para a utilização de compostos, composições, kits e artigos manufaturados de acordo com a presente invenção.

Em uma modalidade, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados são usados para inibir a
10 atividade de MEK e/ou ERK. Em particular, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados podem ser usados para inibir a atividade de MEK1. Além disso, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados podem ser usados para inibir a atividade de
15 MEK2. Além disso, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados podem ser usados para inibir a atividade de ERK1. Além disso, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados podem ser usados para inibir a atividade de ERK2.

20 Em outra modalidade, os compostos, as composições, os kits e os artigos manufaturados são usados para tratar um estado de doença para o qual MEK e/ou ERK possuem atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado de doença.

25 Em outra modalidade, um composto de acordo com a presente invenção é administrado a um indivíduo em que a atividade de MEK e/ou ERK dentro do indivíduo é alterada, preferivelmente reduzida.

Em outra modalidade, um pró-fármaco de um composto de
30 acordo com a presente invenção é administrado a um

indivíduo que é convertido no composto *in vivo* onde inibe MEK e/ou ERK.

Em outra modalidade, é fornecido um método de inibição de MEK e/ou ERK que compreende o contato de MEK e/ou ERK com um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, é fornecido um método de inibição de MEK e/ou ERK que faz com que um composto de acordo com a presente invenção esteja presente em um indivíduo para inibir MEK e/ou ERK *in vivo*.

Em outra modalidade, é fornecido um método de inibição de MEK e/ou ERK que compreende a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* a um segundo composto em que o segundo composto inibe MEK e/ou ERK *in vivo*. Deve-se observar que os compostos da presente invenção podem ser o primeiro ou o segundo composto.

Em outra modalidade, é fornecido um método terapêutico que compreende a administração de um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de uma condição em um paciente que sabidamente é mediada por MEK e/ou ERK, ou que sabidamente pode ser tratada por inibidores de MEK, o método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, é fornecido um método para o tratamento de um estado de doença para o qual MEK e/ou ERK possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado da doença, o método compreende:

fazer o composto de acordo com a presente invenção estar presente em um indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado da doença.

Em outra modalidade, é fornecido um método para o
5 tratamento de um estado de doença para o qual MEK e/ou ERK possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado da doença, o método compreende: a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* a um segundo composto de modo que o
10 segundo composto esteja presente no indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado da doença. Observa-se que os compostos da presente invenção podem ser o primeiro ou segundo composto.

Em outra modalidade, é fornecido um método para o
15 tratamento de um estado de doença para o qual MEK e/ou ERK possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado da doença, o método compreende: a administração de um composto de acordo com a presente invenção a um indivíduo de modo que o composto esteja
20 presente no indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado da doença.

Em outra modalidade, é fornecido um método para a utilização de um composto de acordo com a presente invenção a fim de fabricar um medicamento para uso no tratamento de
25 um estado de doença que sabidamente é mediada por MEK e/ou ERK, ou que sabidamente é tratada por inibidores de MEK.

Observa-se, em relação a todas as modalidades acima, que a presente invenção visa englobar todas as formas ionizadas farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, sais) e solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos,
30

independentemente de se essas formas ionizadas e solvatos são especificadas, já que é bem conhecida na técnica a administração de agentes farmacêuticos em uma forma ionizada ou solvatada. Observa-se também que, a menos que
5 uma estereoquímica específica seja especificada, a citação de um composto visa englobar todos os estereoisômeros possíveis (por exemplo, enantiômeros ou diastereômeros, dependendo do número de centros quirais), independentemente de se o composto está presente como um isômero individual
10 ou uma mistura de isômeros. Além disso, a menos que especificado de forma diferente, a citação de um composto visa englobar todas as formas de ressonância e tautômeros possíveis. Com relação às reivindicações, o termo "composto que compreende a fórmula" visa englobar o composto e todas
15 as formas ionizadas farmacêuticamente aceitáveis e solvatos, todos os estereoisômeros possíveis, e todas as formas de ressonância e tautômeros possíveis, a menos que especificamente indicado de forma diferente na reivindicação específica.

20 Observa-se ainda que também podem ser administrados pró-fármacos que são alterados *in vivo* e se transformam em um composto de acordo com a presente invenção. Os vários métodos de utilização dos compostos da presente invenção visam englobar, independentemente de se a liberação do pró-
25 fármaco esteja especificada, a administração de um pró-fármaco que é convertido *in vivo* em um composto de acordo com a presente invenção. Observa-se também que certos compostos da presente invenção podem ser alterados *in vivo*, antes da inibição de MEK e, dessa forma, eles próprios
30 serem pró-fármacos para outro composto. Esses próprios pró-

fármacos de outro composto podem independentemente ter ou não atividade inibidora de MEK e/ou ERK.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

5 A Figura 1 ilustra os Id. de Seq. N^{os}: 1-6 citados neste pedido.

DEFINIÇÕES

A menos que estabelecido de forma diferente, os seguintes termos usados na especificação e nas reivindicações devem ter os seguintes significados para os
10 objetivos deste pedido.

Observa-se que, como usadas na especificação e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes no plural, a menos que o contexto indique claramente de forma diferente. Além disso, definições de termos padronizados na química podem ser
15 encontradas em trabalhos de referência, que incluem Carey e Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4^a Ed." Vols. A (2000) e B (2001), Plenum Press, Nova York. Além disso, a menos que indicado de forma diferente, são empregados métodos
20 convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia, dentro dos conhecimentos da técnica.

"Alicíclico" significa uma porção que compreende uma
25 estrutura de anel não aromático. Porções alicíclicas podem ser saturadas ou parcialmente insaturadas com uma, duas ou mais ligações duplas ou triplas. Porções alicíclicas também podem opcionalmente compreender heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os átomos de nitrogênio
30 podem ser opcionalmente quaternnerizados ou oxidados, e os

átomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados. Exemplos de porções alicíclicas incluem, sem limitação, porções com anéis (C_{3-8}) como, por exemplo, ciclopropil, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, 5 ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno e ciclooctadieno.

"Alifático" significa uma porção caracterizada por um arranjo de cadeia linear ou ramificada de átomos de carbono 10 constituintes, e pode ser saturada ou parcialmente insaturada com uma, duas ou mais ligações duplas ou triplas.

"Alquenil" significa uma cadeia de carbono, linear ou ramificada, que contém pelo menos uma ligação dupla 15 carbono-carbono ($-CR=CR'-$ ou $-CR=CR'R''$, em que R, R' e R'' são, cada um independentemente, hidrogênio ou substituintes adicionais). Exemplos de alquenil incluem vinil, alil, isopropenil, pentenil, hexenil, heptenil, 1-propenil, 2-butenil, 2-metil-2-butenil, e semelhantes. Em modalidades 20 particulares, "alquenil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{2-20})alquenil, um (C_{2-15})alquenil, um (C_{2-10})alquenil, um (C_{2-5})alquenil ou um (C_{2-3})alquenil. Alternativamente, "alquenil", tanto isoladamente quanto representado 25 juntamente com outro radical, pode ser um (C_2)alquenil, um (C_3)alquenil ou um (C_4)alquenil.

"Alquenileno" significa uma cadeia de carbono divalente linear ou ramificada, que possui uma ou mais 30 ligações duplas carbono-carbono ($-CR=CR'-$, em que R e R' são, cada um independentemente, hidrogênio ou substituintes

adicionais). Exemplos de alquenileno incluem eteno-1,2-diil, propeno-1,3-diil, metileno-1,1-diil, e semelhantes. Em modalidades particulares, "alquenileno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{2-20}) alquenileno, um (C_{2-15}) alquenileno, um (C_{2-10}) alquenileno, um (C_{2-5}) alquenileno ou um (C_{2-3}) alquenileno. Alternativamente, "alquenileno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_2) alquenileno, um (C_3) alquenileno ou um (C_4) alquenileno.

"Alcoxi" significa uma porção oxigênio que possui um substituinte alquil adicional. Os grupos alcoxi da presente invenção podem ser opcionalmente substituídos.

"Alquil" representado por ele próprio significa um radical alifático linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que possui uma cadeia de átomos de carbono, opcionalmente com um ou mais dos átomos de carbono sendo substituídos com um oxigênio (veja "oxaalquil"), um grupo carbonil (veja "oxoalquil"), um enxofre (veja "tioalquil"), e/ou um nitrogênio (veja "azaalquil"). (C_x) alquil e (C_{x-y}) alquil são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{1-6} alquil inclui alquils que possuem uma cadeia de entre 1 e 6 carbonos (por exemplo, metil, etil, propil, isopropil, butil, sec-butil, isobutil, terc-butil, vinil, alil, 1-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-metilalil, etinil, 1-propinil, 2-propinil, e semelhantes). Alquil representado juntamente com outro radical (por exemplo, como em arilalquil, heteroarilalquil e semelhantes) significa um radical divalente alifático

linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que possui o número de átomos indicado ou, quando nenhum átomo é indicado, significa uma ligação (por exemplo, (C₆₋₁₀)aril(C₁₋₃)alquil inclui, benzil, fenetil, 1-feniletil, 3-fenilpropil, 2-tienilmetil, 2-piridinilmetil, e semelhantes). Em modalidades particulares, "alquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₁₋₂₀)alquil, um (C₁₋₁₅)alquil, um (C₁₋₁₀)alquil, um (C₁₋₅)alquil ou um (C₁₋₃)alquil. Alternativamente, "alquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₁)alquil, um (C₂)alquil ou um (C₃)alquil.

"Alquilenos", a menos que indicado de forma diferente, significa um radical divalente alifático linear ou ramificado, saturado ou insaturado. (C_x)alquilenos e (C_{x-y})alquilenos são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, (C₁₋₆)alquilenos inclui metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-butenileno (-CH₂CH=CHCH₂-), 2-metiltetrametileno (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), pentametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) e semelhantes. Em modalidades particulares, "alquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₁₋₂₀)alquilenos, um (C₁₋₁₅)alquilenos, um (C₁₋₁₀)alquilenos, um (C₁₋₅)alquilenos ou um (C₁₋₃)alquilenos. Alternativamente, "alquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₁)alquilenos, um (C₂)alquilenos ou um (C₃)alquilenos.

"Alquilidenos" significa um radical alifático linear ou ramificado, saturado ou insaturado, conectado à molécula

parente por uma ligação dupla. (C_x) alquilideno e (C_{x-y}) alquilideno são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{1-6} alquilideno inclui metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$), e semelhantes. Em modalidades particulares, "alquilideno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{1-20}) alquilideno, um (C_{1-15}) alquilideno, um (C_{1-10}) alquilideno, um (C_{1-5}) alquilideno ou um (C_{1-3}) alquilideno. Alternativamente, "alquilideno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_1) alquilideno, um (C_2) alquilideno ou um (C_3) alquilideno.

"Alquinil" significa uma cadeia de carbono, linear ou ramificada, que contém pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono ($-C\equiv C-$ ou $-C\equiv CR$, em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional). Exemplos de alquinil incluem etinil, propargil, 3-metil-1-pentinil, 2-heptinil e semelhantes. Em modalidades particulares, "alquinil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{2-20}) alquinil, um (C_{2-15}) alquinil, um (C_{2-10}) alquinil, um (C_{2-5}) alquinil ou um (C_{2-3}) alquinil. Alternativamente, "alquinil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_2) alquinil, um (C_3) alquinil ou um (C_4) alquinil.

"Alquinileno" significa uma cadeia de carbono divalente linear ou ramificada, que possui uma ou mais ligações triplas carbono-carbono ($-CR\equiv CR'-$, em que R e R' são, cada um independentemente, hidrogênio ou substituintes

adicionais). Exemplos de alquinileno incluem etino-1,2-diil, propino-1,3-diil, e semelhantes. Em modalidades particulares, "alquinileno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um

5 (C₂₋₂₀) alquinileno, um (C₂₋₁₅) alquinileno, um (C₂₋₁₀) alquinileno, um (C₂₋₅) alquinileno ou um (C₂₋₃) alquinileno. Alternativamente, "alquenileno", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₂) alquinileno, um (C₃) alquinileno ou um (C₄) alquinileno.

10 "Amido" significa o radical -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- e/ou -NR-C(=O)R', em que cada R e R' são independentemente hidrogênio ou um substituinte adicional.

"Amino" significa uma porção nitrogênio que possui dois substituintes adicionais em que, por exemplo, um átomo

15 de hidrogênio ou carbono está anexado ao nitrogênio. Por exemplo, grupos amino representativos incluem -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH((C₁₋₁₀)alquil), -N((C₁₋₁₀)alquil)₂, -NH(aril), -NH(heteroaril), -N(aril)₂, -N(heteroaril)₂, e semelhantes. Opcionalmente, os dois substituintes, juntos com o

20 nitrogênio, também podem formar um anel. A menos que indicado de forma diferente, os compostos da invenção que contêm porções amino podem incluir derivados protegidos destes. Grupos de proteção adequados para porções amino incluem acetil, *terc*-butoxicarbonil, benziloxicarbonil, e

25 semelhantes.

"Animal" inclui seres humanos, mamíferos não humanos (por exemplo, cães, gatos, coelhos, gado, cavalos, carneiros, cabras, suínos, veados, e semelhantes) e não mamíferos (por exemplo, pássaros, e semelhantes).

30 "Aromático" significa uma porção em que os átomos

constituintes formam um sistema de anel insaturado, todos os átomos no sistema de anel são hibridizados sp^2 e o número total de elétrons π é igual a $4n + 2$. Um anel aromático pode ser tal que os átomos do anel são somente
 5 átomos de carbono, ou pode incluir átomos de carbono e não carbono (veja "heteroaril").

"Aril" significa uma montagem de anel monocíclico ou policíclico em que cada anel é aromático ou, quando fundido com um ou mais anéis, forma uma montagem de anel aromático.
 10 Caso um ou mais átomos do anel não sejam carbono (por exemplo, N, S), o aril será um heteroaril. (C_x) aril e (C_{x-y}) aril são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono no anel. Em modalidades particulares, "aril", tanto isoladamente quanto
 15 representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{3-14}) aril, um (C_{3-10}) aril, um (C_{3-7}) aril, um (C_{8-10}) aril ou um (C_{5-7}) aril. Alternativamente, "aril", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_5) aril, um (C_6) aril, um (C_7) aril, um (C_8) aril, um
 20 (C_9) aril ou um (C_{10}) aril.

"Azaalquil" e "aminoalquil" significam um alquil, como definido acima, exceto que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquil são substituídos com átomos de nitrogênio substituídos ou não substituídos ($-NR-$ ou $-NRR'$,
 25 em que R e R' são, cada um independentemente, hidrogênio ou substituintes adicionais). Por exemplo, um (C_{1-10}) azaalquil refere-se a uma cadeia que compreende entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de nitrogênio.

"Bicicloalquil" significa uma montagem de anel
 30 bicíclico saturado ou parcialmente insaturado fundido,

espiro ou em ponte. Em modalidades particulares, "bicicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₄₋₁₅)bicicloalquil, um (C₄₋₁₀)bicicloalquil, um 5 (C₆₋₁₀)bicicloalquil ou um (C₈₋₁₀)bicicloalquil. Alternativamente, "bicicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₈)bicicloalquil, um (C₉)bicicloalquil ou um (C₁₀)bicicloalquil.

10 "Bicicloaril" significa uma montagem de anel bicíclico fundido, espiro ou em ponte em que pelo menos um dos anéis que compreendem a montagem é aromático. (C_x)bicicloaril e (C_{x-y})bicicloaril são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na montagem de anel 15 bicíclico e diretamente anexados ao anel. Em modalidades particulares, "bicicloaril", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₄₋₁₅)bicicloaril, um (C₄₋₁₀)bicicloaril, um (C₆₋₁₀)bicicloaril ou um (C₈₋₁₀)bicicloaril. 20 Alternativamente, "bicicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C₈)bicicloaril, um (C₉)bicicloaril ou um (C₁₀)bicicloaril.

O termo "anel em ponte", como aqui usado, refere-se a 25 um anel que está ligado a outro anel para formar um composto que possui uma estrutura bicíclica ou policíclica em que dois átomos do anel que são comuns a ambos os anéis não estão diretamente ligados entre si. Exemplos não exclusivos de compostos comuns que possuem um anel em ponte 30 incluem borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, e

semelhantes. Um ou ambos os anéis do sistema bicíclico também podem compreender heteroátomos.

"Carbamoil" significa o radical -OC(O)NRR' , em que R e R' são, cada um independentemente, hidrogênio ou substituintes adicionais.

"Carbociclo" significa um anel que consiste em átomos de carbono.

"Carbonil" significa o radical -C(=O)- e/ou -C(=O)R , em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Observa-se que o radical carbonil pode ainda ser substituído com diversos substituintes para formar diferentes grupos carbonil, incluindo ácidos, haletos de ácido, aldeídos, amidas, ésteres e cetonas.

"Carboxi" significa o radical -C(=O)-O- e/ou -C(=O)-OR , em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Observa-se que compostos da invenção que contêm porções carbóxi podem incluir derivados protegidos destas, ou seja, em que o oxigênio é substituído com um grupo de proteção. Grupos de proteção adequados para porções carboxi incluem benzil, terc-butil, e semelhantes.

"Ciano" significa o radical -CN .

"Cicloalquil" significa uma montagem de anel não aromático, saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico ou policíclico. (C_x) cicloalquil e (C_{x-y}) cicloalquil são tipicamente usados, em que X e Y indicam o número de átomos de carbono na montagem de anel. Por exemplo, (C_{3-10}) cicloalquil inclui ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, 2,5-ciclohexadienil, biciclo[2.2.2]octil, adamantan-1-il, decahidronaftil, oxociclohexil, dioxociclohexil,

tiociclohexil, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il, e semelhantes.

Em modalidades particulares, "cicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{3-14}) cicloalquil, um
 5 (C_{3-10}) cicloalquil, um (C_{3-7}) cicloalquil, um (C_{8-10}) cicloalquil ou um (C_{5-7}) cicloalquil. Alternativamente, "cicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_5) cicloalquil, um (C_6) cicloalquil, um (C_7) cicloalquil, um (C_8) cicloalquil,
 10 um (C_9) cicloalquil ou um (C_{10}) cicloalquil.

"Cicloalquilenos" significa uma montagem de anel divalente saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico ou policíclico. (C_X) cicloalquilenos e (C_{X-Y}) cicloalquilenos são tipicamente usados, em que X e Y indicam
 15 o número de átomos de carbono na montagem de anel. Em modalidades particulares, "cicloalquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_{3-14}) cicloalquilenos, um (C_{3-10}) cicloalquilenos, um (C_{3-7}) cicloalquilenos, um
 20 (C_{8-10}) cicloalquilenos ou um (C_{5-7}) cicloalquilenos. Alternativamente, "cicloalquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um (C_5) cicloalquilenos, um (C_6) cicloalquilenos, um (C_7) cicloalquilenos, um (C_8) cicloalquilenos, um
 25 (C_9) cicloalquilenos ou um (C_{10}) cicloalquilenos.

"Doença" inclui especificamente qualquer condição não saudável de um animal ou de parte deste, e inclui uma condição não saudável que pode ser causada por, ou incidente à, terapia médica ou veterinária aplicada àquele
 30 animal, ou seja, os "efeitos colaterais" dessa terapia.

O termo "anel fundido", como aqui usado, refere-se a um anel que está ligado a outro anel para formar um composto que possui uma estrutura bicíclica quando os átomos do anel que são comuns a ambos os anéis estão ligados diretamente entre eles. Exemplos não exclusivos de anéis fundidos comuns incluem decalin, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, e semelhantes. Compostos que possuem sistemas de anéis fundidos podem ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, e semelhantes.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

"Heteroalquil" significa alquil, como definido neste pedido, desde que um ou mais dos átomos dentro da cadeia alquil sejam um heteroátomo. Em modalidades particulares, "heteroalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₁₋₂₀)alquil, um hetero(C₁₋₁₅)alquil, um hetero(C₁₋₁₀)alquil, um hetero(C₁₋₅)alquil, um hetero(C₁₋₃)alquil ou um hetero(C₁₋₂)alquil. Alternativamente, "heteroalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₁)alquil, um hetero(C₂)alquil ou um hetero(C₃)alquil.

"Heteroaril" significa um grupo aromático monocíclico, bicíclico ou policíclico, em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo e os átomos restantes do anel são carbonos. Grupos heteroaril monocíclicos incluem, sem limitação, grupos aromáticos cíclicos que possuem cinco ou seis átomos no anel, em que pelo menos um átomo do anel é

um heteroátomo e os átomos restantes do anel são carbonos. Os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados, e os átomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados. Os grupos heteroaril desta invenção

5 incluem, sem limitação, aqueles derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol e tetrazol. "Heteroaril" também inclui, sem limitação, anéis

10 bicíclicos ou tricíclicos, em que o anel heteroaril está fundido a um ou dois anéis selecionado independentemente do grupo que consiste em um anel aril, um anel cicloalquil, um anel cicloalquênil e outro anel monocíclico heteroaril ou heterocicloalquil. Esses heteroarils bicíclicos ou

15 tricíclicos incluem, sem limitação, aqueles 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[1,2a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina,

20 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,

25 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, 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,

30 pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina,

triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol,
 acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-
 diidropirrolo[3,2,1-*hi*]indol, indolizina, pirido[1,2-
 a]indol e 2(1H)-piridinona. Os anéis heteroaril bicíclicos
 5 ou tricíclicos podem ser anexados à molécula parente por
 meio do próprio grupo heteroaril ou do grupo aril,
 cicloalquil, cicloalquenil ou heterocicloalquil ao qual
 está fundido. Os grupos heteroaril desta invenção podem ser
 substituídos ou não substituídos. Em modalidades
 10 particulares, "heteroaril", tanto isoladamente quanto
 representado juntamente com outro radical, pode ser um
 hetero(C₁₋₁₃)aril, um hetero(C₂₋₁₃)aril, um hetero(C₂₋₆)aril,
 um hetero(C₃₋₉)aril ou um hetero(C₅₋₉)aril. Alternativamente,
 "heteroaril", tanto isoladamente quanto representado
 15 juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₃)aril,
 um hetero(C₄)aril, um hetero(C₅)aril, um hetero(C₆)aril, um
 hetero(C₇)aril, um hetero(C₈)aril ou um hetero(C₉)aril.

"Heteroátomo" refere-se a um átomo que não é um átomo
 de carbono. Exemplos específicos de heteroátomos incluem,
 20 sem limitação, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"Porção heteroátomo" inclui uma porção em que o átomo
 pelo qual a porção está anexada não é um carbono. Exemplos
 de porções heteroátomo incluem -NR-, -N⁺(O⁻)=, -O-, -S- ou
 -S(O)₂-, em que R é hidrogênio ou um substituinte
 25 adicional.

"Heterobicicloalquil" significa bicicloalquil, como
 definido neste pedido, desde que um ou mais dos átomos
 dentro do anel sejam um heteroátomo. Por exemplo,
 hetero(C₉₋₁₂)bicicloalquil, como usado neste pedido, inclui,
 30 sem limitação, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-il, 2-aza-

biciclo[3.1.0]hex-2-il, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il, e semelhantes. Em modalidades particulares, "heterobicicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um
 5 hetero(C₁₋₁₄)bicicloalquil, um hetero(C₄₋₁₄)bicicloalquil, um hetero(C₄₋₉)bicicloalquil ou um hetero(C₅₋₉)bicicloalquil. Alternativamente, "heterobicicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₅)bicicloalquil, hetero(C₆)bicicloalquil,
 10 hetero(C₇)bicicloalquil, hetero(C₈)bicicloalquil ou um hetero(C₉)bicicloalquil.

"Heterobicicloaril" significa bicicloaril, como definido neste pedido, desde que um ou mais dos átomos dentro do anel sejam um heteroátomo. Por exemplo,
 15 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, como usado neste pedido, inclui, sem limitação, 2-amino-4-oxo-3,4-diidropteridin-6-il, tetrahidroisoquinolinil, e semelhantes. Em modalidades particulares, "heterobicicloaril", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser
 20 um hetero(C₁₋₁₄)bicicloaril, um hetero(C₄₋₁₄)bicicloaril, um hetero(C₄₋₉)bicicloaril ou um hetero(C₅₋₉)bicicloaril. Alternativamente, "heterobicicloaril", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₅)bicicloaril, hetero(C₆)bicicloaril,
 25 hetero(C₇)bicicloaril, hetero(C₈)bicicloaril ou um hetero(C₉)bicicloaril.

"Heterocicloalquil" significa cicloalquil, como definido neste pedido, desde que um ou mais dos átomos que formam o anel sejam um heteroátomo selecionado,
 30 independentemente de N, O ou S. Exemplos não exclusivos de

heterocicloalquil incluem piperidil, 4-morfolil, 4-piperazinil, pirrolidinil, perhidropirrolizinil, 1,4-diazaperhidroepinil, 1,3-dioxanil, 1,4-dioxanil, tetrazolil e semelhantes. Em modalidades particulares,

5 "heterocicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₁₋₁₃)cicloalquil, um hetero(C₁₋₉)cicloalquil, um hetero(C₁₋₆)cicloalquil, um hetero(C₅₋₉)cicloalquil ou um hetero(C₂₋₆)cicloalquil. Alternativamente,

10 "heterocicloalquil", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₂)cicloalquil, um hetero(C₃)cicloalquil, um hetero(C₄)cicloalquil, um hetero(C₅)cicloalquil, um hetero(C₆)cicloalquil, hetero(C₇)cicloalquil, 15 hetero(C₈)cicloalquil ou um hetero(C₉)cicloalquil.

"Heterocicloalquilenos" significa cicloalquilenos, como definido neste pedido, desde que um ou mais dos átomos de carbono membros do anel sejam substituídos por um heteroátomo. Em modalidades particulares,

20 "heterocicloalquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₁₋₁₃)cicloalquilenos, um hetero(C₁₋₉)cicloalquilenos, um hetero(C₁₋₆)cicloalquilenos, um hetero(C₅₋₉)cicloalquilenos ou um hetero(C₂₋₆)cicloalquilenos. Alternativamente,

25 "heterocicloalquilenos", tanto isoladamente quanto representado juntamente com outro radical, pode ser um hetero(C₂)cicloalquilenos, um hetero(C₃)cicloalquilenos, um hetero(C₄)cicloalquilenos, um hetero(C₅)cicloalquilenos, um hetero(C₆)cicloalquilenos, hetero(C₇)cicloalquilenos, 30 hetero(C₈)cicloalquilenos ou um hetero(C₉)cicloalquilenos.

"Hidroxi" significa o radical -OH.

"IC₅₀" significa a concentração molar de um inibidor que produz 50% de inibição da enzima-alvo.

"Imino" significa o radical -CR(=NR') e/ou -C(=NR')-,
5 em que R e R' são, cada um independentemente, hidrogênio ou um substituinte adicional.

"Isômeros" significam compostos que possuem fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou seqüência de ligação de seus átomos ou no arranjo de seus
10 átomos no espaço. Isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Estereoisômeros que não são imagens especulares entre eles são denominados "diastereômeros", e estereoisômeros que são imagens especulares não superponíveis são denominados
15 "enantiômeros" ou, algumas vezes, "isômeros ópticos". Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é denominado um "centro quiral". Um composto com um centro quiral possui duas formas enantioméricas de quiralidade oposta. Uma mistura das duas formas
20 enantioméricas é denominada uma "mistura racêmica". Um composto que possui mais de um centro quiral possui 2^{n-1} pares enantioméricos, em que n é o número de centros quirais. Compostos com mais de um centro quiral podem existir como um diastereômero individual ou como uma
25 mistura de diastereômeros, denominada uma "mistura diastereomérica". Quando um centro quiral está presente, um estereoisômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta daquele centro quiral. A configuração absoluta refere-se ao arranjo no espaço dos substituintes anexados
30 ao centro quiral. Enantiômeros são caracterizados pela

configuração absoluta de seus centros quirais e descritos pelas regras de *R*- e *S*-seqüenciamento de Cahn, Ingold e Prelog. As convenções para a nomenclatura estereoquímica, os métodos para a determinação da estereoquímica e a
5 separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (por exemplo, veja "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nova York, 1992).

Um "grupo abandonador" significa o grupo com o significado convencionalmente associado a ele em química
10 orgânica sintética, ou seja, um átomo ou grupo deslocável sob condições de reação (por exemplo, alquilação). Exemplos de grupos abandonadores incluem, sem limitação, halo (por exemplo, F, Cl, Br e I), alquil (por exemplo, metil e etil) e sulfonilóxi (por exemplo, mesilóxi, etanossulfoniloxi,
15 benzenossulfoniloxi e tosilóxi), tiometil, tienilóxi, dihalofosfinoiloxi, tetrahalofosfóxi, benzilóxi, isopropilóxi, acilóxi, e semelhantes.

"Porção que fornece separação de X átomos" e "vinculador que fornece separação de X átomos" entre duas
20 outras porções significam que a cadeia de átomos que liga diretamente as duas outras porções possui comprimento de X átomos. Quando X é fornecido como um intervalo (por exemplo, X_1 - X_2), a cadeia de átomos terá comprimento de pelo menos X_1 e, no máximo, X_2 átomos. Subentende-se que a
25 cadeia de átomos pode ser formada por uma combinação de átomos que inclui, por exemplo, átomos de carbono, nitrogênio, enxofre e oxigênio. Além disso, cada átomo pode opcionalmente estar ligado a um ou mais substituintes, como as valências permitirem. Além disso, a cadeia de átomos
30 pode formar parte de um anel. Conseqüentemente, em uma

modalidade, uma porção que fornece separação de X átomos entre duas outras porções (R e R') pode ser representada por $R-(L)_X-R'$, em que cada L é selecionado independentemente do grupo que consiste em $CR''R'''$, NR'''' , O, S, CO, CS, $C=NR''''$, SO, SO₂, e semelhantes, em que dois ou mais de R'', R''', R'''' e R''''' podem ser considerados em conjunto para formarem um anel substituído ou não substituído.

"Nitro" significa o radical -NO₂.

10 "Oxaalquil" significa um alquil, como definido acima, exceto que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquil são substituídos com átomos de oxigênio (-O- ou -OR, em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional). Por exemplo, um oxa(C₁₋₁₀) alquil refere-se a
15 uma cadeia que compreende entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de oxigênio.

"Oxoalquil" significa um alquil, como definido acima, exceto que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquil são substituídos com grupos carbonil (-C(=O)-
20 ou -C(=O)-R), em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. O grupo carbonil pode ser um aldeído, uma cetona, um éster, uma amida, um ácido ou um haleto ácido. Por exemplo, um oxo(C₁₋₁₀)alquil refere-se a uma cadeia que compreende entre 1 e 10 átomos de carbono e um ou mais
25 grupos carbonil.

"Óxi" significa o radical -O- ou -OR, em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Conseqüentemente, observa-se que o radical óxi pode ainda ser substituído com diversos substituintes para formar diferentes grupos óxi
30 incluindo hidróxi, alcoxi, arilóxi, heteroarilóxi ou

carbonilóxi.

O termo "farmaceuticamente aceitável" significa aquilo que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, atóxica e não é biologicamente ou de
5 algum outro modo indesejável, e inclui aquilo que é aceitável para uso farmacêutico veterinário e humano.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" significa sais de compostos da presente invenção que são farmaceuticamente aceitáveis, como definido acima, e que
10 possuem a atividade farmacológica desejada. Esses sais incluem sais de adição ácida formados com ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; ou com ácidos orgânicos como, por
15 exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico,
20 ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico,
25 ácido p-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicohéptônico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril
30 sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido

hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e semelhantes.

Sais farmacêuticamente aceitáveis também incluem sais de adição básica que podem ser formados quando os prótons
5 ácidos presentes são capazes de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. Bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina,
10 dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e semelhantes.

"Anel policíclico" inclui anéis bicíclicos e multicíclicos. Os anéis individuais que compreendem o anel policíclico podem ser anéis fundidos, espiro ou em ponte.

15 "Pró-fármaco" significa um composto que pode ser convertido *in vivo* metabolicamente em um inibidor de acordo com a presente invenção. O próprio pró-fármaco pode ou não também ter atividade com relação a certa proteína-alvo. Por exemplo, um composto que compreende um grupo hidróxi pode
20 ser administrado como um éster que é convertido por hidrólise *in vivo* no composto hidróxi. Ésteres adequados que podem ser convertidos *in vivo* em compostos hidróxi incluem acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos,
25 fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluoiltartaratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, e semelhantes. Similarmente, um
30 inibidor que compreende um grupo amina pode ser

administrado como uma amida que é convertida por hidrólise *in vivo* no composto amina.

O termo "derivados protegidos" significa derivados de inibidores nos quais um sítio ou sítios reativos são
5 bloqueados com grupos de proteção. Derivados protegidos são úteis na preparação de inibidores ou eles próprios podem ser ativos como inibidores. Uma lista abrangente de grupos de proteção adequados pode ser encontrada em T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, John
10 Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Anel" e "montagem de anel" significam um sistema carbocíclico ou heterocíclico e incluem sistemas aromáticos e não aromáticos. O sistema pode ser monocíclico, bicíclico ou policíclico. Além disso, para sistemas bicíclicos e
15 policíclicos, os anéis individuais que compreendem o anel policíclico podem ser anéis fundidos, espiro ou em ponte.

"Indivíduo" inclui seres humanos, mamíferos não humanos (por exemplo, cães, gatos, coelhos, gado, cavalos, carneiros, cabras, suínos, veados, e semelhantes) e não
20 mamíferos (por exemplo, pássaros, e semelhantes).

O termo "substituinte que pode ser convertido em hidrogênio *in vivo*" significa qualquer grupo que pode ser convertido em um átomo de hidrogênio por meios enzimáticos ou químicos, incluindo, sem limitação, por hidrólise e
25 hidrogenólise. Exemplos incluem grupos hidrolisáveis, tais como grupos acil, grupos que possuem um grupo oxicarbonil, resíduos de aminoácidos, resíduos de peptídeos, o-nitrofenilsulfenil, trimetilsilil, tetrahydro-pirani, difenilfosfinil, e semelhantes. Exemplos de grupos acil
30 incluem formil, acetil, trifluoracetil, e semelhantes.

Exemplos de grupos que possuem um grupo oxicarbonil incluem etoxicarbonil, t-butoxicarbonil $[(CH_3)_3C-OCO-]$, benziloxicarbonil, p-metoxibenziloxicarbonil, viniloxicarbonil, β -(p-toluenossulfonil)etoxicarbonil, e

5 semelhantes. Exemplos de resíduos de aminoácidos adequados incluem resíduos de aminoácidos per se e resíduos de aminoácidos que são protegidos com um grupo de proteção. Resíduos de aminoácidos adequados incluem, sem limitação, resíduos de Gly (glicina), Ala (alanina; $CH_3CH(NH_2)CO-$),

10 Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutâmico), 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 (triptofano),

15 Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hil (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) e β -Ala. Exemplos de grupos de proteção adequados incluem aqueles tipicamente empregados em síntese de peptídeos, incluindo grupos acil

20 (tais como formil e acetil), grupos arilmetiloxicarbonil (tais como benziloxicarbonil e p-nitrobenziloxicarbonil), grupos t-butoxicarbonil $[(CH_3)_3C-OCO-]$, e semelhantes. Resíduos de peptídeos adequados incluem resíduos de peptídeos que compreendem de dois a cinco e, opcionalmente,

25 dois a três, dos resíduos de aminoácidos mencionados anteriormente. Exemplos desses resíduos de peptídeos incluem, sem limitação, resíduos de peptídeos como Ala-Ala $[CH_3CH(NH_2)CO-NHCH(CH_3)CO-]$, Gly-Phe, Nva-Nva, Ala-Phe, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Met, Met-Met, Leu-Met e Ala-Leu. Os

30 resíduos desses aminoácidos ou peptídeos podem estar

presentes em configurações estereoquímicas da forma D, da forma L ou misturas destas. Além disso, o resíduo de aminoácido ou peptídeo pode ter um átomo de carbono assimétrico. Exemplos de resíduos de aminoácidos adequados

5 que possuem um átomo de carbono assimétrico incluem resíduos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr e Tyr. Resíduos de peptídeo que possuem um átomo de carbono assimétrico incluem resíduos de peptídeos que possuem um ou mais resíduos de aminoácidos constituintes

10 que possuem um átomo de carbono assimétrico. Exemplos de grupos de proteção de aminoácido adequados incluem aqueles tipicamente empregados em síntese de peptídeos, incluindo grupos acil (tais como formil e acetil), grupos arilmetiloxicarbonil (tais como benziloxicarbonil e p-

15 nitrobenziloxicarbonil), grupos t-butoxicarbonil $[(CH_3)_3C-OCO-]$, e semelhantes. Outros exemplos de substituintes "que podem ser convertidos em hidrogênio *in vivo*" incluem grupos passíveis de hidrogenólise elimináveis de forma redutiva. Exemplos de grupos passíveis de hidrogenólise elimináveis

20 de forma redutiva incluem, sem limitação, grupos arilsulfonil (por exemplo, o-toluenossulfonil); grupos metil substituídos com fenil ou benzilóxi (por exemplo, benzil, tritil e benziloximetil); grupos arilmetoxicarbonil (por exemplo, benziloxicarbonil e o-metóxi-

25 benziloxicarbonil); e grupos halogenoetoxicarbonil (por exemplo, β,β,β -tricloroetoxicarbonil e β -iodoetoxicarbonil).

"Substituído ou não substituído" significa que certa porção pode consistir somente em substituintes hidrogênio

30 através das valências disponíveis (não substituídos) ou

pode ainda compreender um ou mais substituintes não hidrogênio através das valências disponíveis (substituídos) que, de outro modo, não são especificados pelo nome daquela porção. Por exemplo, isopropil é um exemplo de uma porção

5 etileno que é substituída por $-\text{CH}_3$. Em geral, um substituinte não hidrogênio pode ser qualquer substituinte que possa estar ligado a um átomo daquela porção que é especificada para ser substituída. Exemplos de substituintes incluem, sem limitação, porções aldeído,

10 alicíclico, alifático, (C_{1-10}) alquil, alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquil, aromático, aril, bicicloalquil, bicicloaril, carbamoil, carbociclil, carboxil, carbonil grupo, cicloalquil, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquil, heterocicloalquileno,

15 heteroaril, heterobicicloaril, heterocicloalquil, oxo, hidróxi, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquil e oxoalquil, cada uma das quais também pode ser opcionalmente substituída ou não substituída. Em uma modalidade em particular, exemplos de substituintes incluem, sem

20 limitação, hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, óxi, hidróxi, carbonilóxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) arilóxi, hetero (C_{1-10}) arilóxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,

25 (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidróxi (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-10}) alquil, tiocarbonil (C_{1-10}) alquil, sulfonil (C_{1-10}) alquil, sulfinil (C_{1-10}) alquil, (C_{1-10}) azaalquil, imino (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-10}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, hetero (C_{1-10}) aril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil,

30 hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil,

hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
(C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril. Além disso, o
próprio substituinte pode ser opcionalmente substituído por
5 um substituinte adicional. Em uma modalidade em particular,
exemplos do substituinte adicional incluem, sem limitação,
hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, óxi, hidróxi,
carbonilóxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)arilóxi, hetero(C₁₋₁₀)
arilóxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino,
10 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
(C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidróxi(C₁₋₁₀)alquil,
carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil
(C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino
(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)
15 cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)aril
(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)
bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)
20 bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril.

"Sulfinil" significa o radical -SO- e/ou -SO-R, em que
R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Observa-se que
o radical sulfinil pode ainda ser substituído com diversos
substituintes para formar diferentes grupos sulfinil que
25 incluem ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de
sulfinil e sulfóxidos.

"Sulfonil" significa o radical -SO₂- e/ou -SO₂-R, em
que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Observa-se
que o radical sulfonil pode ainda ser substituído com
30 diversos substituintes para formar diferentes grupos

sulfonil, incluindo ácidos sulfônicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato e sulfonas.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa aquela quantidade que, quando administrada a um animal para o tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença.

"Tio" significa a substituição de um oxigênio por um enxofre, e inclui, sem limitação, grupos que contêm -SR, -S- e =S.

"Tioalquil" significa um alquil, como definido acima, exceto que um ou mais dos átomos de carbono que formam a cadeia alquil são substituídos com átomos de enxofre (-S- ou -S-R, em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional). Por exemplo, um tio(C₁₋₁₀) alquil refere-se a uma cadeia que compreende entre 1 e 10 carbonos e um ou mais átomos de enxofre.

"Tiocarbonil" significa o radical -C(=S)- e/ou -C(=S)-R, em que R é hidrogênio ou um substituinte adicional. Observa-se que o radical tiocarbonil pode ainda ser substituído com diversos substituintes para formar diferentes grupos tiocarbonil, incluindo tioácidos, tioamidas, tioésteres e tiocetonas.

"Tratamento" ou "que trata" significa qualquer administração de um composto da presente invenção e inclui:

(1) a prevenção da ocorrência da doença em um animal que pode estar predisposto à doença, mas que ainda não apresenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença,

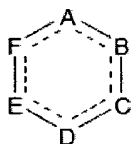
(2) a inibição da doença em um animal que apresenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (ou seja, a interrupção do desenvolvimento adicional da patologia e/ou

sintomatologia), ou

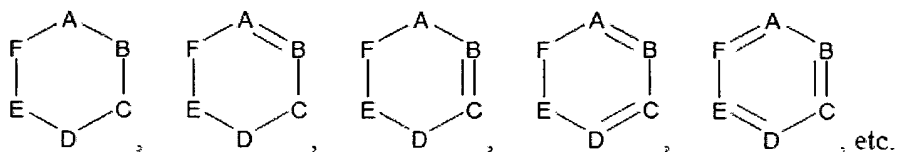
(3) atenuação da doença em um animal que apresenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (ou seja, reversão da patologia e/ou sintomatologia).

5 Observa-se em relação a todas as definições aqui apresentadas que as definições devem ser interpretadas como sendo em aberto, na medida em que podem ser incluídos substituintes adicionais além daqueles especificados. Dessa forma, um C_1 alquil indica que há um átomo de carbono, mas
10 não indica quais são os substituintes no átomo de carbono. Dessa forma, um (C_1) alquil compreende metil (ou seja, $-CH_3$), assim como $-CRR'R''$, em que R, R' e R'' podem ser, cada um independentemente, hidrogênio ou um substituinte adicional em que o átomo anexado ao carbono é um
15 heteroátomo ou ciano. Dessa forma, CF_3 , CH_2OH e CH_2CN , por exemplo, são todos grupos (C_1) alquil. De modo similar, termos como alquilamino e semelhantes compreendem dialquilamino e semelhantes.

Um composto que possui uma fórmula que é representada
20 com uma ligação pontilhada visa incluir as fórmulas que opcionalmente possuem zero, uma ou mais ligações duplas, como exemplificado e mostrado abaixo:



25 representa



30 Além disso, os átomos que constituem os compostos da

presente invenção visam incluir todas as formas isotópicas desses átomos. Isótopos, como aqui usados, incluem aqueles átomos que possuem o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. Como exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério, e isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C .

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção está relacionada aos compostos que podem ser usados para inibir Proteína-Quinases Ativadas por Mitógeno (aqui denominadas MEK) e, em particular, MAPK/ERK Quinase 1 (aqui denominada MEK1) e/ou MAPK/ERK Quinase 2 (aqui denominada MEK2). A presente invenção também relaciona-se a composições farmacêuticas, kits e artigos manufaturados que compreendem tais compostos. Além disso, a presente invenção relaciona-se a métodos e intermediários úteis para a confecção dos compostos. Adicionalmente, a presente invenção relaciona-se a métodos de uso dos referidos compostos. Deve-se observar que os compostos da presente invenção também podem possuir atividade para outros membros da mesma família de proteínas e assim podem ser usados para controlar estados de doença associados a esses outros membros da família.

MEK pertence à família de enzimas proteína-quinase. As vias proteína-quinase ativadas por mitógeno (MAPK) são evolucionariamente conservadas de leveduras para o homem e respondem a vários sinais extracelulares para induzir diferenciação e proliferação celular. A cascata de quinase com regulação extracelular (ERK) é uma das três vias de sinalização de MAPK principais, e é a cascata predominante que controla a proliferação, migração, divisão e

diferenciação celular (Schaeffer, H.J., e Weber, M.J. (1999) *Mol. Cell. Biol.* 19, 2.435-2.444). Nessa via, a ligação de GTP à proteína Ras inicia uma cascata de três proteína-quinases, o que leva à ativação ERK por meio das

5 proteína-quinases intervenientes Raf-1 e MEK1/2. As quinases MEK1/2 são treonina/tirosina quinases de dupla especificidade que ativam a quinase ERK abaixo por fosforilação de resíduos treonina e tirosina de ERK específicos, e são, elas próprias, ativadas por

10 fosforilação de resíduos de serina MEK pela quinase RAF acima. MEK1 e MEK2 compartilham um alto grau de similaridade de seqüências de aminoácido, particularmente em seus domínios de quinase, e ambas são capazes de fosforilar ERK (Zheng, C-F., e Guan, K. (1993) *J. Biol.*

15 *Chem.* 268, 11,435-11.439).

Vários estudos ligaram a via de sinalização RAF/MEK/ERK ao crescimento e à sobrevida de muitos tumores humanos diversos que incluem, sem limitação, cânceres do cólon, cânceres do pâncreas, dos ovários e do pulmão de

20 células não pequenas (revisado em: Sebolt-Leopold, J.S. e Herrera R. (2004) *Nature Reviews: Cancer*, 4, 937-947). Por essas razões, houve considerável interesse no desenvolvimento de inibidores farmacêuticos de pequena molécula dessa via.

25 Observa-se que os compostos da presente invenção também podem possuir atividade inibidora para outros membros da família das proteína-quinases e, dessa forma, podem ser usados para o tratamento de estados de doenças associados a esses outros membros da família.

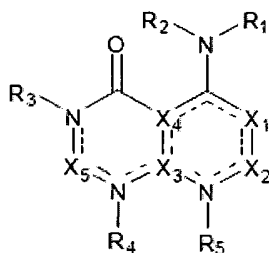
30 **Estrutura cristal de MEK2**

Takeda San Diego, Inc. solucionou a estrutura cristal de MEK2. O conhecimento da estrutura cristal foi usado para o design dos inibidores aqui fornecidos.

A arquitetura global das proteínas de MEK é semelhante
 5 ao enovelamento conservado de dois domínios de proteína-quinase, que consiste em um grande terminal C composto principalmente por um domínio α -helicoidal e um lobo do terminal N menor composto basicamente por uma lâmina β . O lobo N tipicamente contém uma única hélice α denominada
 10 Controle ou hélice C que influencia a ligação produtiva de nucleotídeos na região ativa, que está localizada na fenda entre os dois domínios. Adicionalmente, a ligação produtiva de nucleotídeos e substratos pode ser dependente de uma Alça de Ativação, ou Alça A, que está em uma conformação
 15 estendida quando ativa, mas freqüentemente em uma conformação inativa *folded-back* que oclui pelo menos parcialmente a região ativa. A fosforilação de resíduos específicos dentro da Alça A podem ajudar a estabilizar a conformação estendida, ativa. Os mecanismos inibidores de
 20 quinase comuns tipicamente têm como alvo alterações estruturais dentro da Hélice C ou Alça A.

Inibidores de MEK1 e/ou MEK2 e processos para a confecção deles

Em um de seus aspectos, a presente invenção está relacionada a compostos que são úteis como inibidores de
 25 MEK. Em uma modalidade, os inibidores de MEK da presente invenção compreendem:



ou um polimorfo, solvato, éster, tautômero, enantiômero, sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, em que

5 X_1 e X_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR_6R_7 , CO, CS e NR_8 ;

X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR_7 e N;

X_5 é selecionado do grupo que consiste em CR_6R_7 , CS e NR_8 ;

10 R_1 é selecionado do grupo que consiste em (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído;

15 R_2 é hidrogênio ou um substituinte conversível *in vivo* a hidrogênio;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído

20

25

30

ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) aríloxi, hetero (C_{1-10}) aríloxi, carbonil, oxícarbonil, amino, (C_{1-10}) alquílamino, sulfonamido, amido, (C_{1-10}) alquílamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquí, halo (C_{1-10}) alquí, hidroxí (C_{1-10}) alquí, amido (C_{1-10}) alquí, carbonil (C_{1-10}) alquí, tiocarbonil (C_{1-10}) alquí, sulfonil (C_{1-10}) alquí, sulfinil (C_{1-10}) alquí, (C_{1-10}) azaalquí, imino (C_{1-10}) alquí, (C_{3-12}) cicloalquí (C_{1-5}) alquí, hetero (C_{3-12}) cicloalquí (C_{1-10}) alquí, aril (C_{1-10}) alquí, hetero (C_{1-10}) aril (C_{1-5}) alquí, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquí, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquí, hetero (C_{1-10}) alquí, (C_{3-12}) cicloalquí, hetero (C_{3-12}) cicloalquí, (C_{9-12}) bicicloalquí, hetero (C_{3-12}) bicicloalquí, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_4 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, amino, (C_{1-10}) alquílamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquí, halo (C_{1-10}) alquí, carbonil (C_{1-3}) alquí, tiocarbonil (C_{1-3}) alquí, sulfonil (C_{1-3}) alquí, sulfinil (C_{1-3}) alquí, amino (C_{1-10}) alquí, imino (C_{1-3}) alquí, (C_{3-12}) cicloalquí (C_{1-5}) alquí, hetero (C_{3-12}) cicloalquí (C_{1-5}) alquí, aril (C_{1-10}) alquí, heteroaril (C_{1-5}) alquí, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5})

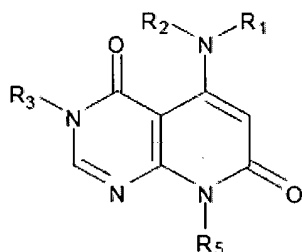
alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 5 substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para
 formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅
 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma
 parte de uma ligação dupla;

R₆ e R₇ são, cada um, independentemente selecionados
 10 do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano,
 heteroariloxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)
 15 alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 20 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e
 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não
 substituído, ou R₇ e R₅ são unidos para formar um anel
 substituído ou não substituído, desde que R₇ esteja ausente
 25 quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma
 ligação dupla; e

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)aríloxi,
 hetero(C₁₋₁₀)aríloxi, carbonil, oxicarbonil, amino,
 30 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,

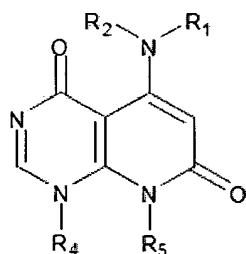
(C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxil(C₁₋₁₀)alquil,
 carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil,
 sulfonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil,
 imino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 5 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil,
 hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 10 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e
 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não
 substituído, desde que R₈ esteja ausente quando o átomos ao
 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla.

Em outra modalidade, os inibidores de MEK da
 15 presente invenção compreendem:



20

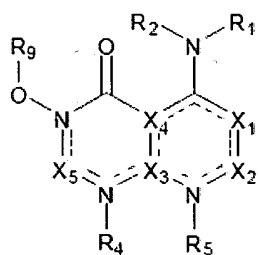
Ainda em outra modalidade, inibidores de MEK da
 presente invenção compreendem:



25

Ainda em outra modalidade, inibidores de MEK da
 presente invenção compreendem:

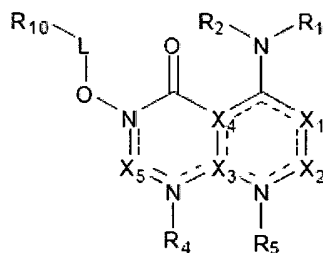
30



5 em que

R_9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil,
 sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 10 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 15 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído.

Em uma modalidade adicional, inibidores de MEK da
 presente invenção compreendem:



20

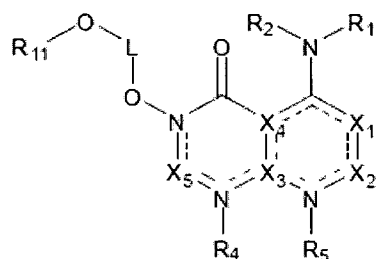
em que

25 L é ausente ou um ligante que fornece uma separação de
 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos entre os átomos aos quais L está
 anexado, em que os átomos do ligante que fornece a
 separação são selecionados do grupo que consiste em
 carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

30 R_{10} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,

halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi,
 aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil,
 aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino, sulfonamido,
 imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquí, halo(C₁₋₁₀)alquí,
 5 carbonil(C₁₋₃)alquí, tiocarbonil(C₁₋₃)alquí,
 sulfonil(C₁₋₃)alquí, sulfinil(C₁₋₃)alquí, amino
 (C₁₋₁₀)alquí, imino(C₁₋₃)alquí, (C₃₋₁₂)cícloalquí(C₁₋₅)
 alquí, hetero(C₃₋₁₂)cícloalquí(C₁₋₅)alquí, aril(C₁₋₁₀)
 alquí, heteroaril(C₁₋₅)alquí, (C₉₋₁₂)bicícloaril(C₁₋₅)
 10 alquí, hetero(C₈₋₁₂)bicícloaril(C₁₋₅)alquí, (C₃₋₁₂)
 cícloalquí, hetero(C₃₋₁₂)cícloalquí, (C₉₋₁₂)bicícloalquí,
 hetero(C₃₋₁₂)bicícloalquí, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicícloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicícloaril, cada um
 substituído ou não substituído.

15 Ainda em outra modalidade adicional, inibidores de
 MEK da presente invenção compreendem:



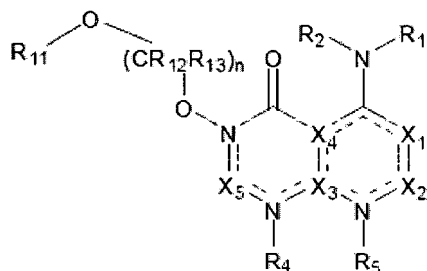
20 em que

L é ausente ou um ligante que fornece uma separação de
 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos entre os átomos aos quais L está
 anexado, em que os átomos do ligante que fornece a
 25 separação são selecionados do grupo que consiste em
 carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

R₁₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 (C₁₋₁₀)alquí, halo(C₁₋₁₀)alquí, carbonil(C₁₋₃)alquí,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquí, sulfonil(C₁₋₃)alquí, sulfinil(C₁₋₃)
 30 alquí, amino (C₁₋₁₀)alquí, imino(C₁₋₃)alquí,

(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 5 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e
 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não
 substituído.

Ainda em uma modalidade adicional, inibidores de MEK
 10 da presente invenção compreendem:



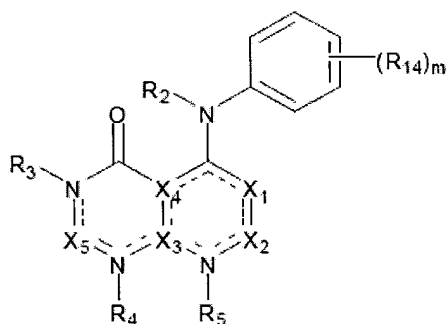
15 em que

n é selecionado do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4, 5
 e 6;

R₁₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 20 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil,
 sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 25 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e
 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não
 30 substituído; e

Cada R_{12} e R_{13} é independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de MEK da presente invenção compreendem:



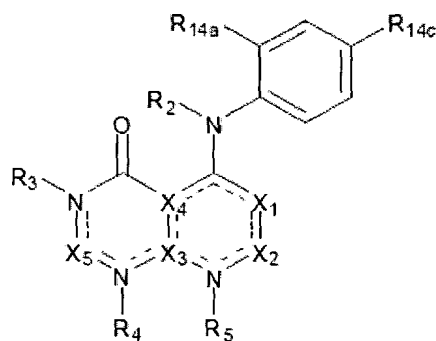
em que

m é selecionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, 4 e 5; e

cada R_{14} é independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, aminocarbonil, amino,

(C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)
 alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)
 5 cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril
 (C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 10 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou
 dois R₁₄ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído.

Ainda em outra modalidade, inibidores de MEK da
 15 presente invenção compreendem:

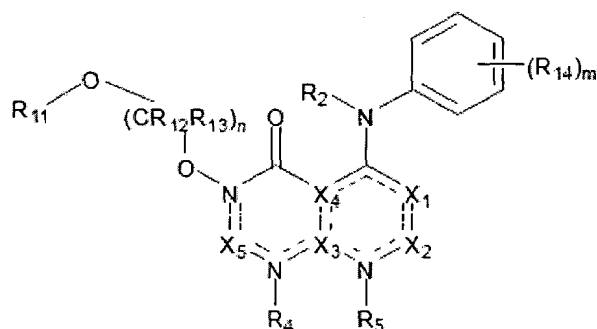


em que

R_{14a} e R_{14c} são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi,
 25 hidroxil, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
 carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil
 30 (C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,

(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 5 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, inibidores de MEK da presente
 invenção compreendem:



em que

m é selecionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, 4
 e 5;

n é selecionado do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4, 5
 20 e 6;

R₁₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)
 alquil, amino(C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)
 25 cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril
 (C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 30 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e

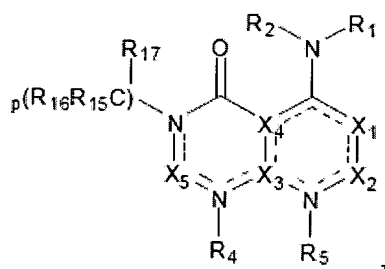
hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído;

cada R₁₂ e R₁₃ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído; e

cada R₁₄ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,

hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou dois R₁₄ são unidos para formar um anel substituído ou não substituído.

5 Em uma modalidade adicional, inibidores de MEK da presente invenção compreendem:



10 em que

p é selecionado do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4 e 5;

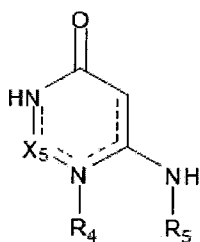
15 cada R₁₅ e R₁₆ are independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquí, halo(C₁₋₁₀)alquí, carbonil(C₁₋₃)alquí, 20 tiocarbonil(C₁₋₃)alquí, sulfonil(C₁₋₃)alquí, sulfinil(C₁₋₃)alquí, amino (C₁₋₁₀)alquí, imino(C₁₋₃)alquí, (C₃₋₁₂)cicloalquí(C₁₋₅)alquí, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquí(C₁₋₅)alquí, aril(C₁₋₁₀)alquí, heteroaril(C₁₋₅)alquí, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquí, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅) 25 alquí, (C₃₋₁₂)cicloalquí, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquí, (C₉₋₁₂)bicicloalquí, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquí, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído; e

30 R₁₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,

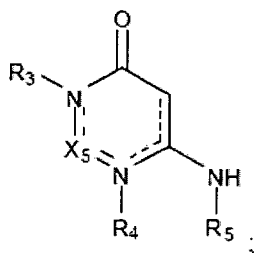
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboníloxi,
 (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)aríloxi, hetero(C₁₋₁₀)aríloxi, carbonil,
 oxícarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquí,
 5 halo(C₁₋₁₀)alquí, hidroxí(C₁₋₁₀)alquí, carbonil(C₁₋₁₀)alquí,
 tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquí, sulfonil(C₁₋₁₀)alquí, sulfinil
 (C₁₋₁₀)alquí, (C₁₋₁₀)azaalquí, (C₁₋₁₀)oxaalquí,
 (C₁₋₁₀)oxaalquí, imino(C₁₋₁₀)alquí, (C₃₋₁₂)cícloalquí(C₁₋₅)
 alquí, hetero(C₃₋₁₂)cícloalquí(C₁₋₁₀)alquí, aril(C₁₋₁₀)
 10 alquí, hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquí, (C₉₋₁₂)bicícloaril(C₁₋₅)
 alquí, hetero(C₈₋₁₂)bicícloaril(C₁₋₅)alquí, hetero(C₁₋₁₀)
 alquí, (C₃₋₁₂)cícloalquí, hetero(C₃₋₁₂)cícloalquí,
 (C₉₋₁₂)bicícloalquí, hetero(C₃₋₁₂)bicícloalquí, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicícloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 15 bicícloaril, cada um substituído ou não substituído.

Em outro de seus aspectos, a presente invenção
 relaciona-se a métodos de confecção de compostos que são
 úteis como inibidores de MEK. Em uma modalidade, os métodos
 compreendem as etapas de:

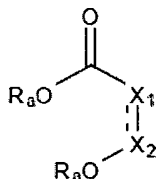
20 tratamento de um composto que compreende a fórmula:



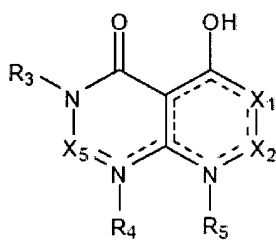
25 sob condições que formam um primeiro produto de reação
 que compreende a fórmula



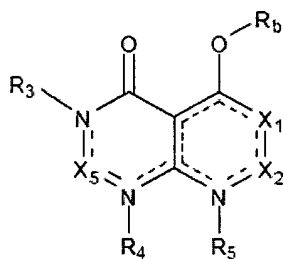
reação do primeiro produto da reação com um composto
que compreende a fórmula



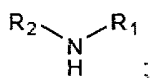
sob condições que formam um segundo produto da reação
que compreende a fórmula



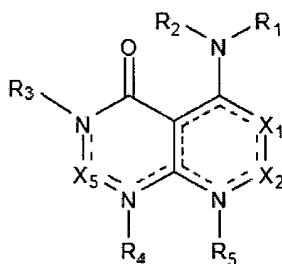
tratamento do segundo produto da reação sob condições
que formam um terceiro produto da reação que compreende a
fórmula



reação do terceiro produto da reação com um composto
que compreende a fórmula



sob condições que formam um produto que compreende a
fórmula



em que

X é halo;

X_1 e X_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR_6R_7 , CO, CS e NR_8 ;

X_5 é selecionado do grupo que consiste em CR_6R_7 , CO, CS e NR_8 ;

5 cada R_a é independentemente um (C_{1-3}) alquil substituído ou não substituído;

R_b , junto com o O ao qual ele é ligado, é um grupo abandonador;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em
10 (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído;

R_2 é hidrogênio ou um substituinte conversível *in vivo*
15 para hidrogênio;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil,
20 halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5})
25 alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído
30 ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o

átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) ariloxi, hetero (C_{1-10}) ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, amido, (C_{1-10}) alquilamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxil (C_{1-10}) alquil, amido (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-10}) alquil, tiocarbonil (C_{1-10}) alquil, sulfonil (C_{1-10}) alquil, sulfinil (C_{1-10}) alquil, (C_{1-10}) azaalquil, imino (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-10}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, hetero (C_{1-10}) aril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_4 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12})

cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para
 5 formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, heteroariloxi,
 10 carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 15 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 20 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₇ e R₅ são unidos para formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₇ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla; e

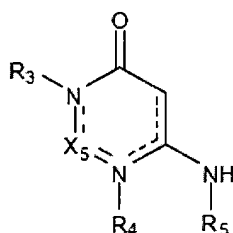
25 R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboniloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)ariloxi, hetero(C₁₋₁₀)ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxí(C₁₋₁₀)alquil,
 30 carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil

(C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil,
 imino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil,
 hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 5 hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde
 10 que R₈ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado
 forma parte de uma ligação dupla.

Em outra modalidade, os métodos compreendem as etapas de:

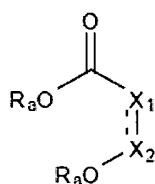
reação de um composto que compreende a fórmula

15



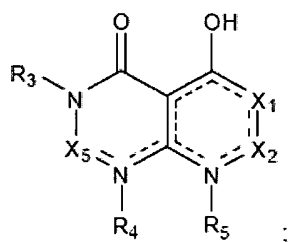
com um composto que compreende a fórmula

20



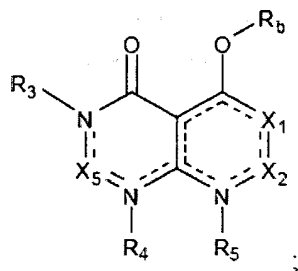
sob condições que formam um primeiro produto de reação que compreende a fórmula

25

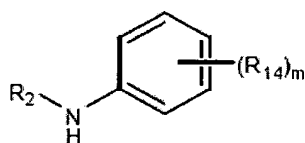


tratamento do primeiro produto da reação sob condições
 30 que formam um segundo produto da reação que compreende a

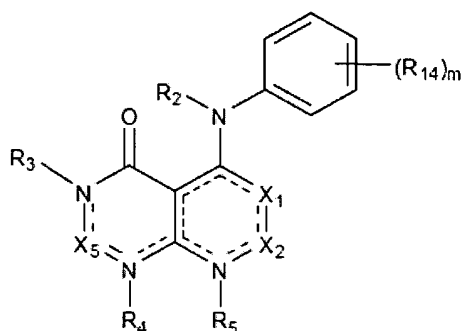
fórmula



reação do segundo produto da reação com um composto que compreende a fórmula



sob condições que formam um produto que compreende a fórmula



em que

m é selecionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

X₁ e X₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR₆R₇, CO, CS e NR₈;

X₅ é selecionado do grupo que consiste em CR₆R₇, CO, CS e NR₈;

cada R_a é independentemente um (C₁₋₃-)alquil substituído ou não substituído;

R_b, junto com o O ao qual ele é ligado, é um grupo abandonador;

R₂ é hidrogênio ou um substituinte conversível *in vivo*

para hidrogênio;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) aríloxi, hetero (C_{1-10}) aríloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, amido, (C_{1-10}) alquilamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amido (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-10}) alquil, tiocarbonil (C_{1-10}) alquil, sulfonil (C_{1-10}) alquil, sulfinil (C_{1-10}) alquil, (C_{1-10}) azaalquil, imino (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-10}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, hetero (C_{1-10}) aril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil,

hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, desde que R₄ esteja ausente
 5 quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma
 ligação dupla;

R₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 carbonil, oxícarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 10 sulfonamido, ímino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, ímino(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 15 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 20 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₅
 e R₄ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído, desde que R₅ esteja ausente quando o átomos ao
 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo
 25 que consiste em hidrogênio, halo, ciano, heteroaríloxi,
 carbonil, oxícarbonil, aminocarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquílamino, sulfonamido, ímino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil
 30 (C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, ímino(C₁₋₃)alquil,

(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 5 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₇
 e R₅ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído, desde que R₇ esteja ausente quando o átomos ao
 10 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)aríloxi,
 hetero(C₁₋₁₀)aríloxi, carbonil, oxícarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquílamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 15 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxí(C₁₋₁₀)alquil,
 carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil
 (C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil,
 imino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero
 20 (C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 25 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde
 que R₈ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado
 forma parte de uma ligação dupla; e

cada R₁₄ é independentemente selecionados do grupo que
 consiste em hidrogênio, halo, nítro, ciano, tio, oxi,
 30 hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,

carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)
 5 alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 10 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou
 dois R₁₄ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído.

15 Ainda em outra modalidade, os métodos compreendem as
 etapas de:

reação de um composto que compreende a fórmula

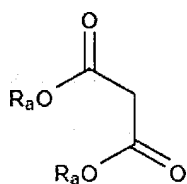


sob condições que formam um primeiro produto de reação
 que compreende a fórmula



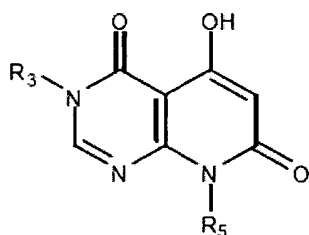
reação do primeiro produto da reação com um composto
 que compreende a fórmula

30

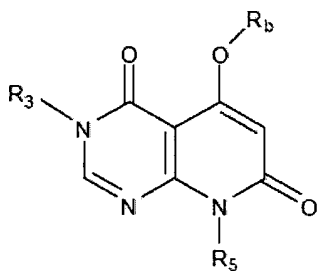


sob condições que formam um segundo produto da reação

5 que compreende a fórmula



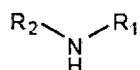
10 Reação do segundo produto da reação com 4-metilbenzeno-1-sulfonil cloreto sob condições que formam um terceiro produto da reação que compreende a fórmula



15

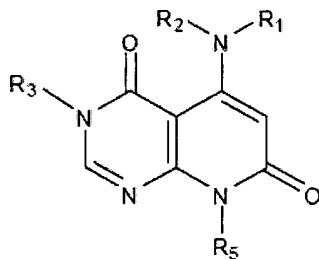
reação do terceiro produto da reação com um composto que compreende a fórmula

20



sob condições que formam um produto que compreende a fórmula

25



em que

30 cada R_a é independentemente um (C_{1-3}) alquil

substituído ou não substituído;

R_b , junto com o O ao qual ele é ligado, é um grupo abandonador;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em
 5 (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12})
 bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril,
 hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12})
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído;

R_2 é hidrogênio ou um substituinte conversível *in vivo*
 10 a hidrogênio;

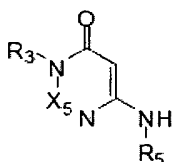
R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi,
 heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino,
 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil,
 15 halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil,
 carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3})
 alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil,
 imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero
 (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil,
 20 heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil,
 hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil,
 hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12})
 bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12})
 bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído
 25 ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o
 átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação
 dupla;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 30 carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino,

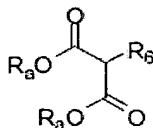
sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil (C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil (C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla.

Em uma modalidade adicional, os métodos compreendem as etapas de:

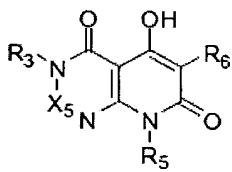
reação de um composto que tem a fórmula



com um composto que tem a fórmula

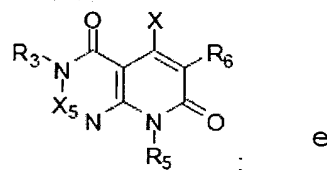


sob condições que formam um primeiro produto de reação que tem a fórmula

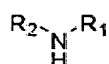


tratamento do primeiro produto da reação sob condições

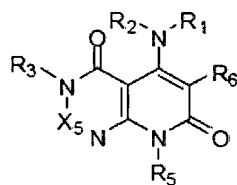
que formam um segundo produto da reação que tem a fórmula



5 reação do segundo produto da reação com um composto que tem a fórmula



10 sob condições que formam um terceiro produto da reação que tem a fórmula



em que

15 cada R_a é independentemente um (C_{1-3}) alquil substituído ou não substituído;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{4-12}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído;

R_2 é hidrogênio ou um substituinte conversível *in vivo* a hidrogênio;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil,

imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil,
 heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil,
 5 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)
 bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído
 ou não substituído, desde que R₃ esteja ausente quando o
 átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação
 10 dupla;

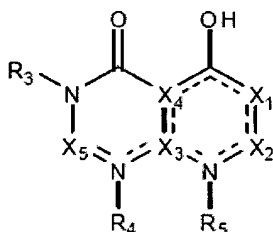
R₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 carbonil, oxícarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 15 halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril
 20 (C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
 bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde
 25 que R₅ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado
 forma parte de uma ligação dupla;

R₆ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 halo, ciano, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil,
 aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino, sulfonamido,
 30 imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil,

carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil,
 sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)
 5 alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 10 substituído ou não substituído; e

X é halo.

Em outro de seus aspectos, a presente invenção está
 relacionada a intermediários que são úteis na confecção de
 inibidores de MEK. Em uma modalidade, os intermediários
 15 compreendem



20 em que

X₁ e X₂ são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em CR₆R₇, CO, CS e NR₈;

X₃ e X₄ são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em CR₇ e N;

25 X₅ é selecionado do grupo que consiste em CR₆R₇, CS e
 NR₈;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi,
 heteroaríloxi, carbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino,
 30 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,

halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxil(C₁₋₁₀)alquil, amino(C₁₋₁₀)alquil,
 carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil,
 imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero
 5 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril
 (C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)
 bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)
 10 bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído
 ou não substituído, desde que R₃ esteja ausente quando o
 átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação
 dupla;

R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 15 oxi, hidroxil, carboniloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)ariloxi,
 hetero(C₁₋₁₀)ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, amido, (C₁₋₁₀)alquilamido,
 imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil,
 hidroxil(C₁₋₁₀)alquil, amido(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₁₀)
 20 alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil(C₁₋₁₀)alquil,
 sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 25 alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, desde que R₄ esteja ausente
 30 quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma

ligação dupla;

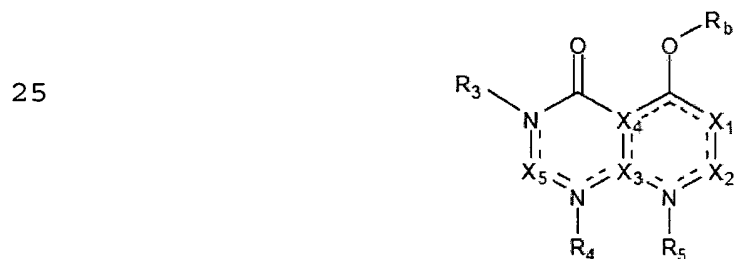
R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R_5 e R_4 são unidos para formar um anel substituído ou não substituído, desde que R_5 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, heteroaríloxi, carbonil, oxícarbonil, aminocarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril,

hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₇
e R₅ são unidos para formar um anel substituído ou não
substituído, desde que R₇ esteja ausente quando o átomos ao
5 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla; e

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
oxi, hidroxil, carboniloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)ariloxi,
hetero(C₁₋₁₀)ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino,
(C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
10 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxil(C₁₋₁₀)alquil,
carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil
(C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil,
imino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero
(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil,
15 hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,
hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil,
(C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)
bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
20 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde
que R₈ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado
forma parte de uma ligação dupla.

Em outra modalidade, os intermediários compreendem



em que

X₁ e X₂ são independentemente selecionados do grupo
30 que consiste em CR₆R₇, CO, CS e NR₈;

X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR_7 e N;

X_5 é selecionado do grupo que consiste em CR_6R_7 , CS e NR_8 ;

5 R_b , junto com o O ao qual ele é ligado, é um grupo abandonador;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) aríloxi, hetero (C_{1-10}) aríloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, amido, (C_{1-10}) alquilamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amido (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-10}) alquil, tiocarbonil (C_{1-10}) alquil, sulfonil (C_{1-10}) alquil,

sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 5 alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, desde que R₄ esteja ausente
 10 quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma
 ligação dupla;

R₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 carbonil, oxícarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 15 sulfonamído, imíno, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)
 alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imíno(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 20 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 25 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₅
 e R₄ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído, desde que R₅ esteja ausente quando o átomos ao
 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo
 30 que consiste em hidrogênio, halo, ciano, heteroaríloxi,

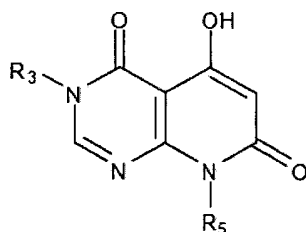
carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil,
 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil,
 5 sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil,
 10 (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril,
 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)
 bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₇
 e R₅ são unidos para formar um anel substituído ou não
 substituído, desde que R₇ esteja ausente quando o átomos ao
 15 qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla; e

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxil, carboniloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)ariloxi,
 hetero(C₁₋₁₀)ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino,
 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil,
 20 (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxil(C₁₋₁₀)alquil,
 carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil
 (C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino
 (C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)
 cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)
 25 aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)
 bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂) bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 30 substituído ou não substituído, desde que R₈ esteja ausente

quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla.

Ainda em outra modalidade, os intermediários compreendem

5



em que

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12}) bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma

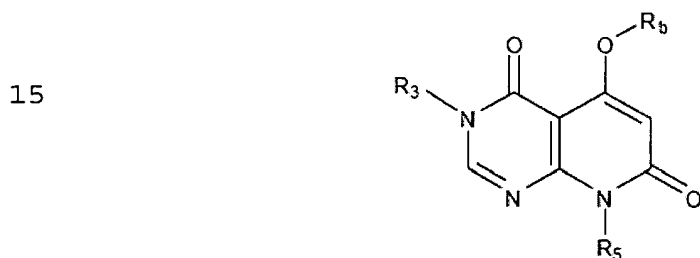
ligação dupla; e

R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3})

30

alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)
 alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 5 alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para
 10 formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅
 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma
 parte de uma ligação dupla.

Em outra modalidade, os intermediários compreendem



em que

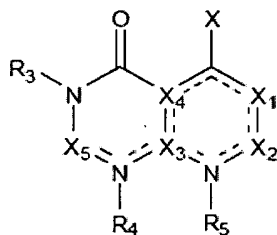
R_b, junto com o O ao qual ele é ligado, é um grupo
 20 abandonador;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi,
 heteroaríloxi, carbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino,
 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 25 halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxí(C₁₋₁₀)alquil, amino(C₁₋₁₀)alquil,
 carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil,
 imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil,
 30 heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil,

hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)
 bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído
 5 ou não substituído, desde que R₃ esteja ausente quando o
 átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação
 dupla; e

R₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 10 carbonil, oxícarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 sulfonamido, ímino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, ímino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 15 alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)
 alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 20 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para
 formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅
 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma
 parte de uma ligação dupla.

25 Em uma modalidade adicional, os intermediários
 compreendem



em que

X_1 e X_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR_6R_7 , CO, CS e NR_8 ;

X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo
5 que consiste em CR_7 e N;

X_5 é selecionado do grupo que consiste em CR_6R_7 , CS e NR_8 ;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, hidroxialcoxi, aríloxi,
10 heteroaríloxi, carbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil, hidroxí (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-3}) alquil, tiocarbonil (C_{1-3}) alquil, sulfonil (C_{1-3}) alquil, sulfinil (C_{1-3}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil,
15 imino (C_{1-3}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil, aril (C_{1-10}) alquil, heteroaril (C_{1-5}) alquil, (C_{9-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{8-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{9-12}) bicicloalquil, hetero (C_{3-12})
20 bicicloalquil, (C_{4-12}) aril, hetero (C_{1-10}) aril, (C_{9-12}) bicicloaril e hetero (C_{4-12}) bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_3 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

25 R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxí, carboníloxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{4-12}) aríloxi, hetero (C_{1-10}) aríloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, (C_{1-10}) alquilamino, sulfonamido, amido, (C_{1-10}) alquilamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C_{1-10}) alquil, halo (C_{1-10}) alquil,
30 hidroxí (C_{1-10}) alquil, amido (C_{1-10}) alquil, carbonil (C_{1-10})

alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil(C₁₋₁₀)alquil,
 sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino(C₁₋₁₀)alquil,
 (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)
 alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil,
 5 (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)
 bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 10 substituído ou não substituído, desde que R₄ esteja ausente
 quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma
 ligação dupla;

R₅ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 oxi, hidroxí, carboníloxi, alcoxi, aríloxi, heteroaríloxi,
 15 carbonil, oxícarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquílamino,
 sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil,
 halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, tiocarbonil(C₁₋₃)
 alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino
 (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
 20 alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)
 alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)
 alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, (C₃₋₁₂)
 cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil,
 hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril,
 25 (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um
 substituído ou não substituído, ou R₅ e R₄ são unidos para
 formar um anel substituído ou não substituído, desde que R₅
 esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma
 parte de uma ligação dupla;

30 R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo

que consiste em hidrogênio, halo, ciano, heteroariloxi, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₃)alquil, 5 tiocarbonil(C₁₋₃)alquil, sulfonil(C₁₋₃)alquil, sulfinil(C₁₋₃)alquil, amino (C₁₋₁₀)alquil, imino(C₁₋₃)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, heteroaril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅) 10 alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, ou R₇ e R₅ são unidos para formar um anel substituído ou não 15 substituído, desde que R₇ esteja ausente quando o átomos ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla;

R₈ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, oxi, hidroxil, carboniloxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₄₋₁₂)ariloxi, hetero(C₁₋₁₀)ariloxi, carbonil, oxicarbonil, amino, 20 (C₁₋₁₀)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonil, sulfinil, (C₁₋₁₀)alquil, halo(C₁₋₁₀)alquil, hidroxil(C₁₋₁₀)alquil, carbonil(C₁₋₁₀)alquil, tiocarbonil(C₁₋₁₀)alquil, sulfonil (C₁₋₁₀)alquil, sulfinil(C₁₋₁₀)alquil, (C₁₋₁₀)azaalquil, imino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquil, 25 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₁₀)alquil, aril(C₁₋₁₀)alquil, hetero(C₁₋₁₀)aril(C₁₋₅)alquil, (C₉₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₈₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquil, hetero(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil, (C₉₋₁₂)bicicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)bicicloalquil, (C₄₋₁₂)aril, 30 hetero(C₁₋₁₀)aril, (C₉₋₁₂)bicicloaril e hetero(C₄₋₁₂)

bicicloaril, cada um substituído ou não substituído, desde que R_8 esteja ausente quando o átomo ao qual ele é ligado forma parte de uma ligação dupla; e

X é halo.

5 Em uma variação de cada uma das modalidades acima, X_1 é $-CR_6=$. Em outra variação, X_1 é $-CR_6=$ e R_6 é halo. Ainda em outra variação, X_1 é $-CH=$.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, X_2 é CO. Em outra variação adicional de
10 cada uma das modalidades acima e variações, X_2 é $-CR_6=$.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, X_3 é C.

Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, X_4 é C.

15 Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, X_5 é $-CR_6=$. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, X_5 é $-CR_6=$ e R_6 é halo e, mais particularmente, flúor. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, X_5
20 é $-CR_6=$ e R_6 é um (C_{1-5}) alquil substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, X_5 é $-CR_6=$ e R_6 é um amino substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, X_5 é $-CH=$.

25 Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, L é um (C_{1-10}) alquilenos substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, L é um (C_{1-3}) alquilenos substituído ou não substituído.

30 Ainda em outra variação de cada uma das modalidades

acima e variações, R_1 é selecionado do grupo que consiste em (C_{3-12}) cicloalquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil, (C_{4-12}) aril e hetero (C_{1-10}) aril, cada um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é selecionado do grupo que consiste em (C_{4-12}) aril e hetero (C_{1-10}) aril, cada um substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um (C_{4-12}) aril substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um fenil substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um 2-halofenil substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um 2,4-dihalofenil substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um 4-cianofenil substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um 2-halo-4-cianofenil substituído ou não substituído. Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um (C_{9-12}) bicicloaril substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um naftil substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é um hetero (C_{4-12}) bicicloaril substituído ou não substituído.

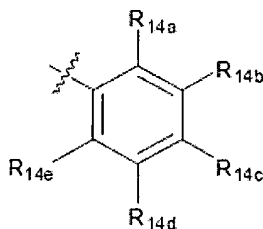
Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_1 é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em

hidrogênio, halo, ciano, tio, alcoxi, (C₁₋₃)alquil, hidroxi(C₁₋₃)alquil e (C₃₋₈)cicloalquil, cada um substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R₁ é substituído com um

5 ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, metiltio, metoxi, trifluormetoxi, metil, etil, trifluormetil, etinil, n-propanolil e ciclopropil.

Em outra variação adicional de cada uma das

10 modalidades acima e variações, R₁ compreende:



15 em que

R_{14a}, R_{14b}, R_{14c}, R_{14d} e R_{14e} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, tio, alcoxi, (C₁₋₃)alquil e hidroxi(C₁₋₃)alquil, cada um substituído ou não substituído.

20 Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, o composto ou processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14 e 19-42, em que R₂ é hidrogênio.

Em outra variação de cada uma das modalidades acima

25 e variações, R₃ é ausente. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxi, (C₁₋₁₀)alcoxi, aminoalcoxi, (C₁₋₁₀)alquil, hidroxi(C₁₋₁₀)alquil, amino(C₁₋₁₀)alquil, cicloamino(C₁₋₁₀)alquil, (C₃₋₁₂)cicloalquil, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil e hetero(C₁₋₁₀)aril,

30

cada um substituído ou não substituído. Em outra variação
 adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_3
 é um hidroxialquil substituído ou não substituído. Em outra
 variação adicional de cada uma das modalidades acima e
 5 variações, R_3 é um hidroxialcoxi substituído ou não
 substituído. Ainda em outra variação adicional de cada uma
 das modalidades acima e variações, R_3 é um aminoalquil
 substituído ou não substituído. Em outra variação de cada
 uma das modalidades acima e variações, R_3 é um arilalquil
 10 substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de
 cada uma das modalidades acima e variações, R_3 é um
 (C_{1-10})alquil substituído ou não substituído. Ainda em outra
 variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_3
 é um (C_{3-6})cicloalquil substituído ou não substituído. Em
 15 outra variação adicional de cada uma das modalidades acima
 e variações, R_3 é um aminoalcoxi substituído ou não
 substituído. Em outra variação adicional de cada uma das
 modalidades acima e variações, R_3 é um
 heterocicloalquilalquil substituído ou não substituído.

20 Ainda em outra variação de cada uma das modalidades
 acima e variações, R_4 é ausente. Em outra variação
 adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_4
 é selecionado do grupo que consiste em (C_{1-10})alquil,
 hidroxí (C_{1-10})alquil, amido (C_{1-10})alquil, (C_{1-10})
 25 alquilcarbamido (C_{1-10})alquil e (C_{1-10})alquilamido (C_{1-10})alquil,
 cada um substituído ou não substituído. Em outra variação
 adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_4
 é um (C_{1-6})alquil substituído ou não substituído. Em outra
 variação adicional de cada uma das modalidades acima e
 30 variações, R_4 é um aminoalquil substituído ou não

substituído. Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_4 é um (C_{1-6}) alquilamido substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_4 é um

5 hidroxil (C_{1-6}) alquil substituído ou não substituído.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_5 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, (C_{1-5}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil, hidroxil (C_{1-10}) alquil e (C_{3-12}) cicloalquil, cada

10 um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_5 é selecionado do grupo que consiste em (C_{1-5}) alquil, amino (C_{1-5}) alquil, carbonil (C_{1-5}) alquil, hidroxil (C_{1-5}) alquilalcoxi (C_{1-5}) alquil, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquil

15 e (C_{3-8}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_5 é selecionado do grupo que consiste em (C_{1-3}) alquil, (C_{1-3}) alquilamino (C_{1-3}) alquil, di (C_{1-3}) alquilamino (C_{1-3}) alquil, terahidrofuranil (C_{1-3}) alquil,

20 pirrolidinil (C_{1-3}) alquil, tiazolidinil (C_{1-3}) alquil, hidroxil- (C_{1-3}) alcan-ona-il, (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alcan-ona-il, (C_{1-5}) alquenil, hidroxil (C_{1-3}) alquil, N- (C_{1-3}) alcoxi-acetamido (C_{1-3}) alquil, tetrahydro-2H-1,2-oxazina-ona-il- (C_{1-3}) alquil, N- $((C_{1-3})$ alquilsulfinil (C_{1-3}) alcoxi)-amino (C_{1-3})

25 alquil, N- $((C_{1-3})$ alquilsulfinil (C_{1-3}) alquil)-amino (C_{1-3}) alquil, (C_{1-3}) alquilsulfonil (C_{1-3}) alcoxi (C_{1-3}) alquil, imidazolidin-ona-il- (C_{1-3}) alquil, dihidroxil- (C_{1-5}) alquil e isoxazolidin-ona-il- (C_{1-3}) alquil, cada um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de

30 cada uma das modalidades acima e variações, R_5 é

selecionado do grupo que consiste em metil, etil, propil, n-butil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, metilaminometil, dimetilaminometil, terahidrofuranilmetil, terahidrofuraniletil, pirrolidinilmetil, 5 tiazolidinilmetil, tiazolidiniletil, hidroxil-propan-ona-il, metoxi-propan-ona-il, butenil, hidroxibutanil, N-metoxi-acetamidometil, tetrahydro-2H-1,2-oxazina-ona-il-metil, N-(metilsulfiniletoxi)-aminometil, N-(metilsulfinilpropil)-aminometil, metilsulfoniletoximetil, 10 imidazolidin-ona-il-etil, dihidroxi-butanil e isoxazolidin-ona-il-metil. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_5 é um (C_{1-6}) alquil substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades 15 acima e variações, R_6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, amino e (C_{1-5}) alquil, cada um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_6 é um halo e, mais particularmente, cloro ou flúor. Ainda em outra 20 variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_6 é um (C_{1-5}) alquil substituído ou não substituído e, mais particularmente, metil.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_7 é ausente. Em outra 25 variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um (C_{1-5}) alquil substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_8 é ausente.

30 Em outra variação de cada uma das modalidades acima e

variações, R_9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, (C_{1-10}) alcoxi, hidroxil (C_{1-10}) alcoxi, (C_{1-10}) alquil, hidroxil (C_{1-10}) alquil, amino (C_{1-10}) alquil e hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-10}) alquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{10} é selecionado do grupo que consiste em hidroxil, amino, hidroxil (C_{1-10}) alquil, (C_{3-12}) cicloalquil e hetero (C_{3-12}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{11} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um (C_{1-5}) alquil substituído ou não substituído. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{11} é hidrogênio.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, n é selecionado do grupo que consiste em 1, 2 e 3. Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, n é 1. Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, n é 2.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, cada R_{12} é independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxil, (C_{1-5}) alquil e hidroxil (C_{1-5}) alquil, cada um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{12} é hidrogênio. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{12} é hidroxil.

Em outra variação adicional de cada uma das

modalidades acima e variações, cada R_{13} é independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxil, (C_{1-5}) alquil e hidroxil (C_{1-5}) alquil, cada um substituído ou não substituído. Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{13} é hidrogênio.

Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, carbonil, (C_{1-5}) alquil e (C_{3-12}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14} é hidrogênio. Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14} é halo.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, e um (C_{1-5}) alquil substituído ou não substituído.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, carbonil, alcoxi, (C_{1-3}) alquil e (C_{3-12}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14c} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, tio, (C_{1-3}) alquil e hidroxil (C_{1-3}) alquil, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{14d} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, carbonil, alcoxi, (C_{1-3}) alquil e (C_{3-12}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades

acima e variações, R_{14e} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, carbonil, alcoxi, (C_{1-3}) alquil e (C_{3-12}) cicloalquil, cada um substituído ou não substituído.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades
5 acima e variações, R_{15} é hidrogênio. Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{15} é hidroxil.

Em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, R_{16} é hidrogênio.

10 Ainda em outra variação adicional de cada uma das modalidades acima e variações, p é selecionado do grupo que consiste em 1, 2 e 3.

Em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_{17} é hidroxil.

15 Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_a é etil.

Ainda em outra variação de cada uma das modalidades acima e variações, R_b é selecionado do grupo que consiste em halo e tosil.

20 Exemplos particulares de compostos de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação:

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

metil 2-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

30 (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-

iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-
iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
5 diona;

(S)-6-Cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-
iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-
10 iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7(3H,8H)-diona;

(S)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-
dihidroxiopropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7(3H,8H)-diona;

(R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-
15 dihidroxiopropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-
dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

20 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-
d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-
iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7(3H,8H)-diona;

25 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-
dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-Fluorfenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-
dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(4-etinil-2-
30 fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-

4,7(3*H*,8*H*)-diona;

6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietyl)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

5 (R)-3-(2,3-Dihidroxietyl)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxietyl)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-
10 diona;

(R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxietyl)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxietyl)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

(R)-3-(2,3-dihidroxietyl)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

20 (R)-*N*-(4-(3-(2,3-Dihidroxietyl)-6-flúor-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorfenil)metanosulfonamida;

3-(1,3-Dihidroxietyl)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-
25 diona;

3-(1,3-Dihidroxietyl)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietyl)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona;

30

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5 (R)-3-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

10 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

15 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

20 5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

25 5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

3-(2-(Dimetilamino)etil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

30 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxiopropil)-8-

metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,4-Dihidroxiutil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxiutil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxiutil)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-
10 4,7(3H,8H)-diona;

3-Benzil-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

3-(1,3-Dihidroxiopropan-2-il)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
15 4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxiutil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

2-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-2,3,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

25 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(1H,8H)-diona;

3-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H)-il)propanamida;

N-(2-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H)-il)etil)acetamida;

30

5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -1- (2-hidroxietyl) -8-
metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(1H,8H) -diona;

2- (5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metil-4,7-dioxo-7,8-
dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H) -il) -N-metilacetamida;

5 1-etil-5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metilpirido[2,3-
d]pirimidina-4,7(1H,8H) -diona;

3-ciclopropil-5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-
metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -diona;

(S) -5- (4-bromo-2-clorofenilamino) -3- (2,3-
10 dihidroxipropil) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -
diona;

(S) -3- (2,3-dihidroxipropoxi) -5- (2-flúor-4-
iodofenilamino) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -
diona;

15 3- (2-aminoetoxi) -5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-
metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -diona;

3- (3-aminopropil) -5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-
metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -diona;

3- (2-aminoetil) -5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-
20 metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -diona;

5- (2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metil-3- (pirrolidin-3-
ilmetil)pirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -diona;

(S) -5- (2-cloro-4-iodofenilamino) -3- (2,3-
dihidroxipropil) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -
25 diona;

(S) -5- (4-bromo-2-fluorfenilamino) -3- (2,3-
dihidroxipropil) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H) -
diona;

(S) -3- (2,3-dihidroxipropil) -5- (2-flúor-4-
30 iodofenilamino) -6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-

4,7(3H,6H)-diona;

(R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona;

5 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona; e

10 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona.

Além disso, exemplos particulares de compostos de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação:

(R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-15 4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-20 diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

25 (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-30 4,7(3H,8H)-diona;

3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona; e

(R)-3-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona.

Observa-se que os compostos da presente invenção podem estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, éster bio-hidrolisável, amida bio-hidrolisável, carbamato bio-hidrolisável, solvato, hidrato ou pró-fármaco destes. Por exemplo, o composto opcionalmente compreende um substituinte que pode ser convertido *in vivo* em um substituinte diferente como, por exemplo, um hidrogênio.

Observa-se ainda que o composto pode estar presente em uma mistura de estereoisômeros, ou o composto pode compreender um único estereoisômero.

Em outro de seus aspectos, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima. Em uma variação particular, a composição é uma formulação sólida adaptada para administração oral. Em outra variação particular, a composição é uma formulação líquida adaptada para administração oral. Ainda em outra variação particular, a composição é um comprimido. Ainda em outra variação particular, a composição é uma formulação líquida adaptada para administração parenteral.

Em outro de seus aspectos, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima, em que a composição é adaptada para administração por uma via

selecionada do grupo que consiste em administração oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por meio de inalação, por via vaginal, intra-ocular, por meio de liberação local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), por via subcutânea, intra-adiposa, intra-articular e intratecal.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um kit que compreende um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima; e instruções que compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo que consiste na indicação de um estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento para a composição, informações de dosagem e instruções sobre como administrar a composição. Em uma variação particular, o kit compreende o composto em uma forma de doses múltiplas.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um artigo manufaturado que compreende um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima; e materiais de embalagem. Em uma variação, o material de embalagem compreende um recipiente para abrigar o composto. Em uma variação particular, o recipiente compreende um rótulo que indica um ou mais membros do grupo que consiste em um estado de doença para o qual o composto deve ser administrado, informações de armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções sobre como administrar o composto. Em outra variação, o artigo manufaturado compreende o composto na forma de doses múltiplas.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método terapêutico que compreende a administração de um composto

de qualquer uma das modalidades e variações acima a um indivíduo.

Em outro de seus aspectos, é fornecido um método de inibição de uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) que compreende o contato da MEK com um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método de inibição de uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) que compreende a presença de um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima em um indivíduo a fim de inibir a MEK *in vivo*.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método de inibição de Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) que compreende a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* em um segundo composto, em que o segundo composto inibe a MEK *in vivo*, o segundo composto sendo um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima.

Em outro de seus aspectos, é fornecido um método de tratamento de um estado de doença para o qual uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado de doença, o método compreendendo a presença de um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima em um indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado de doença.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método de tratamento de um estado de doença para o qual uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) possui atividade que contribui para a patologia e/ou

sintomatologia do estado de doença, o método compreendendo a administração de um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima a um indivíduo, em que o composto está presente no indivíduo em uma quantidade
5 terapêuticamente eficaz para o estado de doença.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método de tratamento de um estado de doença para o qual uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) possui atividade que contribui para a patologia e/ou
10 sintomatologia do estado de doença, o método compreendendo a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* em um segundo composto, em que o segundo composto inibe a MEK *in vivo*. Observa-se que os compostos da presente invenção podem ser o primeiro ou o
15 segundo composto.

Em uma variação de cada um dos métodos acima, o estado de doença é selecionado do grupo que consiste em distúrbios hiperproliferativos cancerosos (por exemplo, câncer do cérebro, pulmão, de células escamosas, da bexiga, gástrico,
20 pancreático, da mama, da cabeça e pescoço, renal, ovariano, próstata, cólon-retal, epidermóide, esofágico, testicular, ginecológico ou da tireóide); distúrbios hiperproliferativos não cancerosos (por exemplo, hiperplasia benigna da pele (por exemplo, psoríase), re-
25 estenose e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatite; doença renal; dor; prevenção da implantação de blastócito; tratamento de doenças relacionadas à vasculogênese ou angiogênese (por exemplo, angiogênese tumoral, doenças inflamatórias agudas e crônicas, tais como
30 artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do

intestino, doenças cutâneas, tais como, psoríase, eczema, e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e ovariano, 5 câncer de mama, pulmão, pancreático, de próstata, do cólon e epidermóide); asma; quimiotaxia de neutrófilos (por exemplo, lesão de re-perfusão no infarto do miocárdio e no acidente vascular cerebral e artrite inflamatória); choque séptico; doenças mediadas por células T nas quais a 10 supressão imunológica seria útil (por exemplo, a prevenção de rejeição de transplante de órgãos, doença enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso, esclerose múltipla e artrite reumatóide); aterosclerose; inibição de respostas de queratinócitos aos coquetéis de fator de crescimento; 15 doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças.

Em outra variação de cada um dos métodos acima, a Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) é MEK1. Ainda em outra variação de cada um dos métodos acima, a Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) é MEK2.

20 Em outro de seus aspectos, é fornecido um método de inibição de uma Quinase Regulada por Sinal Extracelular (ERK) que compreende o contato da ERK com um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método 25 de inibição de Quinase Regulada por Sinal Extracelular (ERK) que compreende a presença de um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima em um indivíduo a fim de inibir a ERK *in vivo*.

Ainda em outro de seus aspectos, é fornecido um método 30 de inibição de Quinase Regulada por Sinal Extracelular

(ERK) que compreende a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* em um segundo composto, em que o segundo composto inibe a ERK *in vivo*, o segundo composto sendo um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima.

Em uma variação dos métodos acima, a Quinase Regulada por Sinal Extracelular (ERK) é ERK1. Em outra variação dos métodos acima, a Quinase Regulada por Sinal Extracelular (ERK) é ERK2.

Em outro de seus aspectos, é fornecido um método de tratamento de um estado de doença para o qual uma mutação no gene B-Raf contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado de doença, incluindo, por exemplo, melanomas, câncer do pulmão, câncer do cólon e outros tipos de tumor.

Ainda em outro de seus aspectos, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de qualquer uma das modalidades e variações acima como um medicamento.

Ainda em outro de seus aspectos, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima na fabricação de um medicamento para a inibição de uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK).

Ainda em outro de seus aspectos, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima na fabricação de um medicamento para o tratamento de um estado de doença para o qual uma Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno (MEK) possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado de doença.

Ainda em outro de seus aspectos, a presente invenção está relacionada ao uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades e variações acima na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios hiperproliferativos; pancreatite; doença renal; dor; doenças que envolvem a implantação de blastócito; doenças relacionadas à vasculogênese ou angiogênese; asma; quimiotaxia de neutrófilos; e choque séptico.

Sais, hidratos e pró-fármacos de inibidores de MEK

Deve-se reconhecer que os compostos da presente invenção podem estar presentes e, opcionalmente, administrados, na forma de sais, hidratos e pró-fármacos que são convertidos *in vivo* nos compostos da presente invenção. Por exemplo, está dentro do escopo da presente invenção a conversão dos compostos da presente invenção e o seu uso na forma de seus sais farmacologicamente aceitáveis derivados de vários ácidos e bases orgânicas e inorgânicas de acordo com procedimentos bem conhecidos na técnica.

Quando os compostos da presente invenção possuírem uma forma de base livre, os compostos poderão ser preparados como um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável, por exemplo, hidratos como, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto; outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como sulfato, nitrato, fosfato etc.; e alquil e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato; e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato,

benzoato, salicilato e ascorbato. Sais de adição de ácido da presente invenção adicionais incluem, sem limitação: adipato, alginato, arginato, aspartato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, 5 caprilato, cloreto, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (do ácido místico), galacturonato, glucoheptaoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, 10 hexanoato, hipurato, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isotionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, 15 nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato. Deve-se reconhecer que as formas de base livre diferirão tipicamente um pouco de suas respectivas formas de sal em suas propriedades físicas como, por exemplo, 20 solubilidade em solventes polares, mas, fora isso, os sais são equivalentes às suas respectivas formas de base livre para os objetivos da presente invenção.

Quando os compostos da presente invenção possuem uma forma de ácido livre, um sal de adição de base 25 farmacologicamente aceitável pode ser preparado por reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Exemplos dessas bases são hidróxidos de metais alcalinos, incluindo hidróxidos de potássio, sódio e lítio; hidróxidos de metais 30 alcalinos terrosos como, por exemplo, hidróxidos de bário e

cálcio; alcóxidos de metais alcalinos, por exemplo, etanolato de potássio e propanolato de sódio; e várias bases orgânicas, tais como hidróxido de amônio, piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Também estão incluídos os

5 sais de alumínio dos compostos da presente invenção. Sais de base adicionais da presente invenção incluem, sem limitação: sais de cobre, férricos, ferrosos, de lítio, de magnésio, mangânicos, manganosos, de potássio, de sódio e de zinco. Sais de bases orgânicas incluem, sem limitação,

10 sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas básicas de troca iônica, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina (benzatina),

15 diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolino, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolino, piperazina,

20 piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Deve-se reconhecer que as formas de ácido livre diferirão tipicamente um pouco de suas respectivas

25 formas de sal em suas propriedades físicas como, por exemplo, solubilidade em solventes polares, mas, fora isso, os sais são equivalentes às suas respectivas formas de ácido livre para os objetivos da presente invenção.

Compostos da presente invenção que compreendem grupos

30 básicos que contêm nitrogênio podem ser quaternizados com

agentes como (C₁₋₄) alquil haletos, por exemplo, metil, etil, iso-propil e terc-butil cloretos, brometos e iodetos; di (C₁₋₄) alquil sulfatos, por exemplo, dimetil, dietil e diamil sulfatos; (C₁₀₋₁₈) alquil haletos, por exemplo, decil, dodecil, lauril, miristil e estearil cloretos, brometos e iodetos; e aril (C₁₋₄) alquil haletos, por exemplo, cloreto de benzila e brometo de fenetila. Tais sais permitem a preparação de compostos da presente invenção tanto hidrossolúveis quanto solúveis em óleo.

10 *N*-óxidos de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles com habilidades na técnica. Por exemplo, *N*-óxidos podem ser preparados por tratamento de uma forma não oxidada do composto com um agente oxidante (por exemplo, 15 ácido trifluorperacético, ácido permaléico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzóico, ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado como, por exemplo, diclorometano) a 20 aproximadamente 0°C. Alternativamente, os *N*-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir dos *N*-óxidos de um material de partida apropriado.

Pró-fármacos derivados de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por modificação de 25 substituintes de compostos da presente invenção, que são então convertidos *in vivo* em um substituinte diferente. Observa-se que, em muitos casos, os próprios pró-fármacos também se incluem no escopo da gama de compostos de acordo com a presente invenção. Por exemplo, podem ser preparados 30 pró-fármacos por reação de um composto com um agente de

carbamilação (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbono-cloridrato, para-nitrofenil carbonato, ou semelhantes) ou com um agente de acilação. Exemplos adicionais de métodos de produção de pró-fármacos são descritos em Saulnier e cols. (1994), *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

Também podem ser feitos derivados protegidos de compostos da presente invenção. Exemplos de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção podem ser encontrados em T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os compostos da presente invenção também podem ser preparados ou formados convenientemente durante o processo da invenção como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser preparados convenientemente por recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, com o uso de solventes orgânicos, tais como dioxina, tetrahidrofurano ou metanol.

Um "sal farmacologicamente aceitável", como aqui usado, visa englobar qualquer composto de acordo com a presente invenção que seja utilizado na forma de um sal deste, especialmente quando o sal conferir ao composto propriedades farmacocinéticas aprimoradas, quando comparado com a forma livre do composto ou uma forma de sal diferente do composto. A forma de sal farmacologicamente aceitável também pode conferir inicialmente propriedades farmacocinéticas desejáveis ao composto, as quais ele não possuía previamente, e pode até mesmo afetar positivamente a farmacodinâmica do composto com relação à sua atividade

terapêutica no corpo. Um exemplo de uma propriedade farmacocinética que pode ser afetada favoravelmente é a maneira pela qual o composto é transportado através das membranas celulares, o que, por sua vez, pode afetar direta e positivamente a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do composto. Embora a via de administração da composição farmacêutica seja importante e vários fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos possam afetar de forma crítica a biodisponibilidade, a solubilidade do composto é normalmente dependente do caráter da forma de sal em particular deste que é utilizada. Aqueles com habilidades na técnica observarão que uma solução aquosa do composto fornecerá a absorção mais rápida do composto para dentro do corpo de um indivíduo tratado, enquanto soluções e suspensões lipídicas, bem como as formas de dosagem sólidas, causarão uma absorção menos rápida do composto.

Composições que compreendem inibidores de MEK

Diversas composições e métodos de administração podem ser usados em conjunto com os compostos da presente invenção. Essas composições podem incluir, além dos compostos da presente invenção, excipientes farmacêuticos convencionais e outros agentes farmacêuticamente inativos convencionais. Adicionalmente, as composições podem incluir agentes ativos além dos compostos da presente invenção. Esses agentes ativos adicionais podem incluir compostos adicionais de acordo com a invenção e/ou um ou mais outros agentes farmacêuticamente ativos.

As composições podem estar em forma gasosa, líquida, semilíquida ou sólida, formuladas de uma forma adequada à via de administração a ser usada. Para administração oral,

são tipicamente usadas cápsulas e comprimidos. Para administração parenteral, a reconstituição de um pó liofilizado, preparado como aqui descrito, é tipicamente usada.

5 As composições que compreendem compostos da presente invenção podem ser administradas ou co-administradas por via oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por meio de inalação,
10 por via vaginal, intra-ocular, por meio de liberação local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), por via subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou intratecal. Os compostos e/ou as composições de acordo com a invenção também podem ser administrados ou co-administrados em
15 formas de dosagem de liberação lenta.

Os inibidores de MEK e as composições que os compreendem podem ser administrados ou co-administrados em qualquer forma de dosagem convencional. A co-administração no contexto desta invenção visa significar a administração
20 de mais de um agente terapêutico, um dos quais inclui um inibidor de MEK, na evolução de um tratamento coordenado para a obtenção de um melhor resultado clínico. Essa co-administração também pode ser coincidente, ou seja, ocorrer durante períodos de tempo superpostos.

25 As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea ou tópica podem opcionalmente incluir um ou mais dos seguintes componentes: um diluente estéril, por exemplo, água para injeção, solução salina, óleo fixo, polietileno glicol, glicerina,
30 propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes

antimicrobianos, por exemplo, álcool benzílico e metil parabenos; antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico e bissulfito de sódio; agentes quelantes, por exemplo, ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA); tampões, por exemplo, acetatos, citratos e fosfatos; agentes para o ajuste da tonicidade como, por exemplo, cloreto de sódio ou dextrose, e agentes para ajuste da acidez ou alcalinidade da composição, por exemplo, agentes ou tampões alcalinos ou acidificantes como, por exemplo, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorídrico e ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético e cítrico. As preparações parenterais podem opcionalmente ser contidas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose única ou de doses múltiplas feitos de vidro, plástico ou outro material adequado.

Quando os compostos de acordo com a presente invenção exibem solubilidade insuficiente, podem ser usados métodos para a solubilização dos compostos. Esses métodos são conhecidos por aqueles com habilidade na técnica e incluem, sem limitação, o uso de co-solventes como, por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), o uso de tensoativos, por exemplo, TWEEN, ou a dissolução em bicarbonato de sódio aquoso. Derivados dos compostos, por exemplo, pró-fármacos dos compostos, também podem ser usados na formulação de composições farmacêuticas eficazes.

Com a mistura ou adição de compostos de acordo com a presente invenção a uma composição, pode ser formada uma solução, suspensão, emulsão ou semelhante. A forma da composição resultante dependerá de diversos fatores, incluindo o modo de administração desejado, e a solubilidade do composto no transportador ou veículo

selecionado. A concentração eficaz necessária para melhorar a doença tratada pode ser determinada empiricamente.

As composições de acordo com a presente invenção são opcionalmente fornecidas para administração a seres humanos e animais em formas de dose unitária como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, pós secos para inaladores, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis e soluções ou suspensões orais, e emulsões óleo-água que contêm quantidades adequadas dos compostos, particularmente dos sais farmacêuticamente aceitáveis, de preferência os sais de sódio, destes. Os compostos farmacêutica e terapeuticamente ativos e derivados destes são formulados e administrados tipicamente em formas de dose unitária ou em formas de doses múltiplas. O termo "formas de dose unitária", como aqui usado, refere-se às unidades fisicamente distintas adequadas aos indivíduos humanos e animais e embaladas individualmente, como é conhecido na técnica. Cada dose unitária contém uma quantidade predeterminada do composto terapeuticamente ativo suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o transportador, veículo ou diluente farmacêutico necessário. Exemplos de formas de dose unitária incluem ampolas e seringas embaladas individualmente, comprimidos ou cápsulas. As formas de dose unitária podem ser administradas em frações ou múltiplos destas. Uma forma de doses múltiplas é formada por diversas formas de dose unitária idênticas, embaladas em um único recipiente, a serem administradas em forma de dose unitária segregada. Exemplos de formas de doses múltiplas incluem frascos, garrafas de comprimidos ou cápsulas ou garrafas de

mililitros ou litros. Dessa forma, a forma de doses múltiplas é um múltiplo de doses unitárias que não são segregadas no processo de embalagem.

Além de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção, a composição pode compreender: um diluente, por exemplo, lactose, sacarose, fosfato dicálcico ou carboximetilcelulose; um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco; e um aglutinante como, por exemplo, amido, gomas naturais, por exemplo, goma acácia-gelatina, glicose, melaços, polvinilpirrolidina, celulosas e derivados destas, povidona, crospovidonas e outros aglutinantes conhecidos por aqueles com habilidades na técnica. As composições líquidas farmacêuticamente administráveis podem ser preparadas, por exemplo, por dissolução, dispersão ou outra forma de mistura de um composto ativo, como definido acima, e adjuvantes farmacêuticos opcionais, em um veículo como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol, e semelhantes, para formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também poderá conter quantidades menores de substâncias auxiliares, tais como agentes umidificantes, agentes emulsificantes ou agentes solubilizantes, agentes de tamponamento do pH e semelhantes, por exemplo, acetato, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, sódio acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, e outros agentes desse tipo. Os reais métodos de preparação dessas formas de dosagem são conhecidos na técnica ou ficarão evidentes para aqueles com habilidades na técnica;

por exemplo, veja "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edição, 1975. A composição ou formulação a ser administrada conterá, em qualquer caso, uma quantidade suficiente de um inibidor da presente invenção para reduzir a atividade de MEK *in vivo*, tratando, dessa forma, o estado de doença do indivíduo.

As formas de dosagem ou as composições podem compreender opcionalmente um ou mais compostos de acordo com a presente invenção na faixa de 0,005% a 100% (peso/peso), com o restante compreendendo substâncias adicionais, tais como aquelas aqui descritas. Para administração oral, uma composição farmacêuticamente aceitável pode opcionalmente compreender qualquer um ou mais excipientes comumente empregados, tais como, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, derivados de celulose, croscarmelose sódica, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, sacarina sódica, talco. Essas composições incluem soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pós, pós secos para inaladores e formulações de liberação sustentada, tais como, sem limitação, implantes e sistemas de liberação microencapsulada, e polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, tais como colágeno, acetato de etileno vinil, polianidridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilático e outros. Métodos para a preparação dessas formulações são conhecidos por aqueles com habilidades na técnica. As composições podem opcionalmente conter 0,01%-100% (peso/peso) de um ou mais inibidores de MEK, opcionalmente 0,1-95% e, opcionalmente, 1-95%.

Sais dos inibidores, preferivelmente sais de sódio,

podem ser preparados com veículos que protegem o composto contra a eliminação rápida do corpo, por exemplo, formulações ou revestimentos de liberação programada. As formulações podem ainda incluir outros compostos ativos para obter as combinações de propriedades desejadas.

Formulações para administração oral

Formas de dosagem farmacêutica oral podem estar como um sólido, gel ou líquido. Exemplos de formas de dosagem sólidas incluem, sem limitação, comprimidos, cápsulas, grânulos e pós a granel. Exemplos mais específicos de comprimidos orais incluem comprimidos compactados, tabletes mastigáveis e comprimidos que podem ter revestimento entérico, revestidos com açúcar ou com película. Exemplos de cápsulas incluem cápsulas de gelatina rígida ou macia. Grânulos e pós podem ser fornecidos em formas não efervescentes ou efervescentes. Cada uma pode ser combinada com outros ingredientes conhecidos por aqueles com habilidades na técnica.

Em certas modalidades, os compostos de acordo com a presente invenção são fornecidos como formas de dosagem sólidas, de preferência cápsulas ou comprimidos. Os comprimidos, as pílulas, cápsulas, pastilhas e semelhantes podem opcionalmente conter um ou mais dos seguintes ingredientes, ou compostos de natureza similar: um aglutinante; um diluente; um agente de desintegração; um lubrificante; um glidante; um agente adoçante; e um agente flavorizante.

Exemplos de aglutinantes que podem ser usados incluem, sem limitação, celulose microcristalina, goma tragacanto, solução de glicose, mucilagem de acácia, solução de

gelatina, sacarose e pasta de amido.

Exemplos de lubrificantes que podem ser usados incluem, sem limitação, talco, amido, estearato de magnésio ou cálcio, lycopódio e ácido esteárico.

- 5 Exemplos de diluentes que podem ser usados incluem, sem limitação, lactose, sacarose, amido, caulim, sal, manitol e fosfato dicálcico.

Exemplos de glidantes que podem ser usados incluem, sem limitação, dióxido de silício coloidal.

- 10 Exemplos de agentes de desintegração que podem ser usados incluem, sem limitação, croscarmelose sódica, glicolato de amido de sódio, ácido algínico, amido de milho, amido de batata, bentonita, metilcelulose, ágar e carboximetilcelulose.

- 15 Exemplos de agentes corantes que podem ser usados incluem, sem limitação, qualquer um dos corantes hidrossolúveis certificados e aprovados FD e C, misturas destes; e corantes não hidrossolúveis FD e C suspensos em hidrato de alumina.

- 20 Exemplos de agentes adoçantes que podem ser usados incluem, sem limitação, sacarose, lactose, manitol e agentes adoçantes artificiais, tais como ciclamato de sódio e sacarina, e qualquer um entre os vários sabores secos por pulverização.

- 25 Exemplos de agentes flavorizantes que podem ser usados incluem, sem limitação, sabores naturais extraídos de plantas como, por exemplo, frutas, e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação agradável, como, sem limitação, menta e salicilato de metila.

- 30 Exemplos de agentes umectantes que podem ser usados

incluem, sem limitação, monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno glicol e lauril éter de polioxietileno.

Exemplos de revestimentos antieméticos que podem ser usados incluem, sem limitação, ácidos graxos, gorduras, ceras, goma-laca, goma-laca amoniada e acetato ftalatos de celulose.

Exemplos de revestimentos de película que podem ser usados incluem, sem limitação, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polietileno glicol 4000 e acetato ftalato de celulose.

Caso seja desejada a administração oral, o sal do composto poderá opcionalmente ser fornecido em uma composição que o proteja do ambiente ácido do estômago. Por exemplo, a composição pode ser formulada em um revestimento entérico que mantém sua integridade no estômago e libera o composto ativo no intestino. A composição também pode ser formulada em combinação com um antiácido ou com outro ingrediente desse tipo.

Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela pode opcionalmente ainda compreender um veículo líquido como, por exemplo, um óleo graxo. Além disso, as formas de dosagem unitárias podem opcionalmente ainda compreender vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, wafer, granulado, goma de mascar ou semelhante. Um xarope pode opcionalmente compreender, além

dos compostos ativos, sacarose como agente adoçante e certos conservantes, corantes e colorantes e sabores.

Os compostos da presente invenção também podem ser misturados com outros materiais ativos que não prejudiquem a ação desejada, ou com materiais que suplementam a ação desejada como, por exemplo, antiácidos, bloqueadores H₂ e diuréticos. Por exemplo, caso um composto seja usado para o tratamento de asma ou hipertensão, ele poderá ser usado com outros agentes broncodilatadores e anti-hipertensivos, respectivamente.

Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser incluídos em comprimidos que compreendem os compostos da presente invenção incluem, sem limitação, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes de desintegração, agentes corantes, agentes flavorizantes e agentes umectantes. Comprimidos com revestimento entérico, em função do revestimento entérico, resistem à ação do ácido do estômago e se dissolvem ou desintegram no pH neutro ou alcalino dos intestinos. Comprimidos revestidos com açúcar podem ser comprimidos compactados, aos quais são aplicadas diferentes camadas de substâncias farmacêuticamente aceitáveis. Comprimidos revestidos com película podem ser comprimidos compactados que foram revestidos com polímeros ou outro revestimento adequado. Comprimidos compactados múltiplos podem ser comprimidos compactados feitos por mais de um ciclo de compressão com a utilização das substâncias farmacêuticamente aceitáveis mencionadas previamente. Agentes corantes também podem ser usados em comprimidos. Agentes flavorizantes e adoçantes podem ser usados em comprimidos, e são especialmente úteis

na formação de comprimidos e tabletes mastigáveis.

Exemplos de formas de dosagem oral líquida que podem ser usadas incluem, sem limitação, soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes e de preparações efervescentes reconstituídas a partir de grânulos efervescentes.

Exemplos de soluções aquosas que podem ser usadas incluem, sem limitação, elixires e xaropes. Como aqui usados, elixires referem-se às preparações hidroalcoólicas transparentes, adocicadas. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados em elixires incluem, sem limitação, solventes. Exemplos específicos de solventes que podem ser usados incluem glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope. Como aqui usados, xaropes referem-se às soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sacarose. Xaropes podem opcionalmente ainda compreender um conservante.

Emulsões referem-se aos sistemas de duas fases nos quais um líquido está disperso na forma de pequenos glóbulos através de outro líquido. Emulsões podem opcionalmente ser emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados em emulsões incluem, sem limitação, líquidos não aquosos, agentes emulsificantes e conservantes.

Exemplos de substâncias farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usadas em grânulos não efervescentes, a serem reconstituídos em uma forma de dosagem oral líquida, incluem diluentes, agentes adoçantes e umectantes.

Exemplos de substâncias farmacêuticamente aceitáveis

que podem ser usadas em grânulos efervescentes, a serem reconstituídos em uma forma de dosagem oral líquida, incluem ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono.

Agentes corantes e flavorizantes podem opcionalmente
5 ser usados em todas as formas de dosagem acima.

Exemplos específicos de conservantes que podem ser usados incluem glicerina, metil e propilparabeno, ácido benzóico, benzoato de sódio e álcool.

Exemplos específicos de líquidos não aquosos que podem
10 ser usados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de semente de algodão.

Exemplos específicos de agentes emulsificantes que podem ser usados incluem gelatina, acácia, tragacanto, bentonita, e tensoativos como, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano.
15

Exemplos específicos de agentes de suspensão que podem ser usados incluem carboximetilcelulose sódica, pectina, tragacanto, Veegum e acácia. Diluentes incluem lactose e sacarose. Agentes adoçantes incluem sacarose, xaropes,
20 glicerina e agentes adoçantes artificiais como, por exemplo, ciclamato de sódio e sacarina.

Exemplos específicos de agentes umidificantes que podem ser usados incluem monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno glicol e
25 lauril éter de polioxietileno.

Exemplos específicos de ácidos orgânicos que podem ser usados incluem ácido cítrico e tartárico.

Fontes de dióxido de carbono que podem ser usadas em composições efervescentes incluem bicarbonato de sódio e
30 carbonato de sódio. Agentes corantes incluem qualquer um

dos corantes hidrossolúveis aprovados certificados FD e C, e misturas destes.

Exemplos específicos de agentes flavorizantes que podem ser usados incluem sabores naturais extraídos de plantas como, por exemplo, frutas, e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação gustativa agradável.

Para uma forma de dosagem sólida, a solução ou suspensão em, por exemplo, carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos, é preferivelmente encapsulada em uma cápsula de gelatina. Essas soluções, e sua preparação e encapsulação, são reveladas nas Patentes U.S. Nºs 4.328.245, 4.409.239 e 4.410.545. Para uma forma de dosagem líquida, a solução, por exemplo, em um polietileno glicol, pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, por exemplo, água, para ser facilmente medida para administração.

Alternativamente, formulações orais líquidas ou semi-sólidas podem ser preparadas por dissolução ou dispersão do composto ativo ou sal em óleos vegetais, glicóis, triglicerídeos, ésteres de propileno glicol (por exemplo, carbonato de propileno) e outros veículos desse tipo, e encapsulação dessas soluções ou suspensões em cascas de cápsula de gelatina dura ou macia. Outras formulações úteis incluem aquelas apresentadas nas Patentes U.S. Nºs Re 28.819 e 4.358.603.

Injetáveis, soluções e emulsões

A presente invenção também se dirige às composições projetadas para administrar os compostos da presente invenção por administração parenteral, geralmente

caracterizada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Injetáveis podem ser preparados em qualquer forma convencional, por exemplo, como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas à solução ou suspensão em um líquido antes da injeção, ou como emulsões.

Exemplos de excipientes que podem ser usados em conjunto com injetáveis de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação, água, solução salina, dextrose, glicerol ou etanol. As composições injetáveis também podem opcionalmente compreender quantidades menores de substâncias auxiliares atóxicas, tais como agentes umidificantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento do pH, estabilizadores, intensificadores da solubilidade, e outros agentes desse tipo como, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina e ciclodextrinas. A implantação de um sistema de liberação lenta ou de liberação sustentada, de tal forma que seja mantido um nível de dosagem constante (veja, por exemplo, Patente U.S. N° 3.710.795), também é aqui contemplada. A percentagem de composto ativo contida nessas composições parenterais é altamente dependente da natureza específica deste, assim como da atividade do composto e das necessidades do indivíduo.

A administração parenteral das formulações inclui administrações intravenosas, subcutâneas e intramusculares. Preparações para administração parenteral incluem soluções estéreis prontas para injeção, produtos solúveis estéreis secos, por exemplo, os pós liofilizados aqui descritos, prontos para serem combinados com um solvente imediatamente antes do uso, incluindo comprimidos hipodérmicos,

suspensões estéreis prontas para injeção, produtos insolúveis secos estéreis a serem combinados com um veículo imediatamente antes do uso, e emulsões estéreis. As soluções podem ser aquosas ou não aquosas.

5 Quando administrados por via intravenosa, exemplos de veículos adequados incluem, sem limitação, soro fisiológico ou solução salina tamponada com fosfato (PBS), e soluções que contêm agentes espessantes e solubilizantes como, por exemplo, glicose, polietileno glicol e polipropileno glicol
10 e misturas destes.

Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem opcionalmente ser usados em preparações parenterais incluem, sem limitação, veículos aquosos, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos, agentes isotônicos,
15 tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes emulsificantes, agentes seqüestrantes ou quelantes e outras substâncias farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de veículos aquosos que podem opcionalmente
20 ser usados incluem injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose isotônica, injeção de água estéril, dextrose e injeção de Ringer-lactato.

Exemplos de veículos parenterais não aquosos que podem opcionalmente ser usados incluem óleos fixos de origem
25 vegetal, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de gergelim e óleo de amendoim.

Podem ser adicionados agentes antimicrobianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas às preparações parenterais, particularmente quando as
30 preparações são embaladas em recipientes multidoses e,

dessa forma, projetadas para serem armazenadas e terem várias alíquotas removidas. Exemplos de agentes antimicrobianos que podem ser usados incluem fenóis ou cresóis, mercuriais, álcool benzílico, clorobutanol, 5 ésteres de ácido metil e propil p-hidroxibenzóico, timerosal, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio.

Exemplos de agentes isotônicos que podem ser usados incluem cloreto de sódio e dextrose. Exemplos de tampões que podem ser usados incluem fosfato e citrato. Exemplos de 10 antioxidantes que podem ser usados incluem bissulfato de sódio. Exemplos de anestésicos locais que podem ser usados incluem cloridrato de procaína. Exemplos de agentes de suspensão e dispersão que podem ser usados incluem carboximetilcelulose sódica, hidroxipropil metilcelulose e 15 polivinilpirrolidona. Exemplos de agentes emulsificantes que podem ser usados incluem Polissorbato 80 (TWEEN 80). Um agente seqüestrante ou quelante de íons de metal inclui EDTA.

Veículos farmacêuticos também podem opcionalmente 20 incluir álcool etílico, polietileno glicol e propileno glicol para veículos miscíveis em água, e hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico ou ácido lático para ajuste do pH.

A concentração de um inibidor na formulação parenteral 25 pode ser ajustada de tal forma que uma injeção administre uma quantidade farmacêuticamente eficaz suficiente para produzir o efeito farmacológico desejado. A concentração exata de um inibidor e/ou a dosagem a ser usada dependerão, em última análise, da idade, do peso e da condição do 30 paciente ou animal, como é conhecido na técnica.

Preparações parenterais de dose unitária podem ser embaladas em uma ampola, um frasco ou uma seringa com uma agulha. Todas as preparações para administração parenteral devem ser estéreis, como é conhecido e praticado na
5 técnica.

Injetáveis podem ser projetados para administração local e sistêmica. Tipicamente, uma dosagem terapeuticamente eficaz é formulada para conter uma concentração de pelo menos cerca de 0,1% p/p até cerca de
10 90% p/p ou mais, de preferência mais de 1% p/p do inibidor de MEK ao(s) tecido(s) tratado(s). O inibidor pode ser administrado de uma vez, ou pode ser dividido em várias doses menores a serem administradas em intervalos de tempo. Subentende-se que a dosagem precisa e a duração do
15 tratamento serão uma função da localização onde a composição for administrada parenteralmente, do veículo e de outras variáveis que podem ser determinadas empiricamente com o uso de protocolos de teste conhecidos ou por extrapolação a partir de dados de testes *in vivo* ou
20 *in vitro*. Deve-se observar que as concentrações e os valores de dosagem também podem variar com a idade do indivíduo tratado. Deve-se entender ainda que, para qualquer indivíduo em particular, pode ser necessário que os regimes de dosagem específicos sejam ajustados ao longo
25 do tempo de acordo com a necessidade individual e a avaliação profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações. Dessa forma, as faixas de concentração aqui apresentadas são somente exemplares, e não têm a intenção de limitar o escopo ou a
30 prática das formulações reivindicadas.

O inibidor de MEK pode opcionalmente ser suspenso em uma forma micronizada ou outra forma adequada, ou pode ser derivatizado para produzir um produto ativo mais solúvel, ou para produzir um pró-fármaco. A forma da mistura resultante depende de diversos fatores, incluindo o modo de administração desejado e a solubilidade do composto no transportador ou veículo selecionado. A concentração eficaz é suficiente para atenuar os sintomas do estado de doença e pode ser determinada empiricamente.

10 Pós liofilizados

Os compostos da presente invenção também podem ser preparados como pós liofilizados que podem ser reconstituídos para administração como soluções, emulsões e outras misturas. Os pós liofilizados também podem ser formulados como sólidos ou géis.

O pó liofilizado estéril pode ser preparado por dissolução do composto em uma solução-tampão de fosfato de sódio contendo dextrose ou outro excipiente adequado. A filtração estéril subsequente da solução, seguida por liofilização sob condições padronizadas conhecidas por aqueles com habilidades na técnica, fornece a formulação desejada. Resumidamente, o pó liofilizado pode opcionalmente ser preparado por dissolução de dextrose, sorbitol, frutose, xarope de milho, xilitol, glicerina, glicose, sacarose ou outro agente adequado, cerca de 1-20%, de preferência cerca de 5 a 15%, em um tampão adequado, por exemplo, citrato, fosfato de sódio ou potássio ou outro tampão desse tipo conhecido por aqueles com habilidades na técnica, tipicamente em pH aproximadamente neutro. A seguir, um inibidor de MEK é adicionado à mistura

resultante, de preferência acima da temperatura ambiente, mais preferivelmente em torno de 30-35°C, e agitado até que ele se dissolva. A mistura resultante é diluída por adição de mais tampão até uma concentração desejada. A mistura
5 resultante é filtrada de forma estéril ou tratada para a remoção de particulados e para assegurar a esterilidade, e dividida em frascos para liofilização. Cada frasco pode conter uma única dosagem ou múltiplas dosagens do inibidor.

Administração tópica

10 Os compostos da presente invenção também podem ser administrados como misturas tópicas. Misturas tópicas podem ser usadas para administração local e sistêmica. A mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão ou semelhante, e é formulada como cremes, géis, pomadas,
15 emulsões, soluções, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, aerossóis, irrigações, sprays, supositórios, bandagens, emplastros dérmicos ou quaisquer outras formulações adequadas à administração tópica.

Os inibidores de MEK podem ser formulados como
20 aerossóis para aplicação tópica, por exemplo, por inalação (veja as Patentes U.S. N^{os} 4.044.126, 4.414.209 e 4.364.923, que descrevem aerossóis para a liberação de um esteróide útil para o tratamento de doenças inflamatórias, particularmente asma). Essas formulações para administração
25 ao trato respiratório podem estar na forma de um aerossol ou de uma solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, isoladamente ou em combinação com um veículo inerte como, por exemplo, lactose. Nesse caso, as partículas da formulação terão tipicamente
30 diâmetros de menos de 50 microns, de preferência menos de

10 microns.

Os inibidores também podem ser formulados para aplicação local ou tópica, por exemplo, para aplicação tópica à pele e às membranas mucosas como, por exemplo, no
5 olho, na forma de géis, cremes e loções e para aplicação no olho ou para aplicação intracisterna ou intramedular. A administração tópica é contemplada para liberação transdérmica e também para administração aos olhos ou às mucosas, ou para terapias por inalação. Soluções nasais do
10 inibidor de MEK, isoladamente ou em combinação com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, também podem ser administradas.

Formulações para outras vias de administração

Dependendo do estado de doença tratado, outras vias de
15 administração, por exemplo, aplicação tópica, emplastos transdérmicos e administração retal, também podem ser usadas. Por exemplo, formas de dosagem farmacêutica para administração retal são supositórios, cápsulas e comprimidos retais para efeito sistêmico. Supositórios
20 retais, como aqui usados, significam corpos sólidos para inserção no reto que derretem ou amolecem na temperatura corporal, liberando um ou mais ingredientes farmacológica ou terapeuticamente ativos. Substâncias farmacêuticamente aceitáveis utilizadas em supositórios retais são bases ou
25 veículos e agentes que elevam o ponto de fusão. Exemplos de bases incluem manteiga de cacau (óleo de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietileno glicol) e misturas apropriadas de mono-, di- e triglicerídeos de ácidos graxos. Podem ser usadas combinações das várias
30 bases. Agentes para aumentar o ponto de fusão de

supositórios incluem espermacete e cera. Supositórios retais podem ser preparados pelo método de compressão ou por moldagem. O peso típico de um supositório retal é de cerca de 2 a 3 g. Comprimidos e cápsulas para administração 5 retal podem ser fabricados com o uso da mesma substância farmaceuticamente aceitável e pelos mesmos métodos que para as formulações para administração oral.

Exemplos de formulações

A seguir, serão apresentados exemplos específicos de 10 formulações orais, intravenosas e de comprimidos que podem opcionalmente ser usadas com os compostos da presente invenção. Observa-se que essas formulações podem variar, dependendo do composto específico usado e da indicação para a qual a formulação será usada.

15 **Formulação oral**

Composto da presente invenção	10-100 mg
Monoidrato de ácido cítrico	105 mg
Hidróxido de sódio	18 mg
Flavorizante	
20 Água	q.s. até 100 ml

Formulação intravenosa

Composto da presente invenção	0,1-10 mg
Monoidrato de dextrose	q.s. até tornar isotônica

25 Monoidrato de ácido cítrico	1,05 mg
Hidróxido de sódio	0,18 mg
Água para injeção	q.s. até 1,0 ml

Formulação de comprimido

Composto da presente invenção	1%
30 Celulose microcristalina	73%

Ácido esteárico	25%
Sílica coloidal	1%

Kits que compreendem inibidores de MEK

A invenção também se dirige aos kits e a outros artigos manufaturados para o tratamento de doenças associadas à MEK. Observa-se que o termo "doenças" visa englobar todas as condições para as quais MEK possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia da condição.

Em uma modalidade, é fornecido um kit que contém uma composição que compreende pelo menos um inibidor da presente invenção em combinação com instruções. As instruções podem indicar o estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções sobre como administrar a composição. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para abrigar a composição. O kit também pode opcionalmente compreender componentes adicionais como, por exemplo, seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou de doses múltiplas.

Em outra modalidade, é fornecido um artigo manufaturado que contém uma composição que compreende pelo menos um inibidor da presente invenção em combinação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para abrigar a composição. O recipiente pode opcionalmente compreender um rótulo que indica o estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento, informações de

dosagem e/ou instruções sobre como administrar a composição. O kit também pode opcionalmente compreender componentes adicionais como, por exemplo, seringas para administração da composição. O kit pode compreender a
5 composição em formas de dose única ou de doses múltiplas.

Em outra modalidade, é fornecido um artigo manufaturado que contém uma composição que compreende pelo menos um inibidor da presente invenção em combinação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode
10 compreender um recipiente para abrigar a composição. O recipiente pode opcionalmente compreender um rótulo que indica o estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações de armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções sobre como administrar a
15 composição. O kit também pode opcionalmente compreender componentes adicionais como, por exemplo, seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou de doses múltiplas.

Um exemplo específico de um kit de acordo com a
20 presente invenção é a denominada embalagem em *blister*. Embalagens em *blister* são bem conhecidas na indústria de embalagens e estão sendo amplamente usadas para a embalagem de formas farmacêuticas de dose unitária (comprimidos, cápsulas, e semelhantes). Embalagens em *blister* geralmente
25 consistem em uma lâmina de material relativamente rígido coberta com uma folha de um material plástico preferivelmente transparente. Durante o processo de embalagem, são formados recessos na folha plástica. Os recessos possuem o formato ou a forma de comprimidos ou
30 cápsulas individuais que serão embalados, ou podem ter o

tamanho e o formato para acomodar vários comprimidos e/ou cápsulas a serem embalados. A seguir, os comprimidos ou as cápsulas são colocados nos recessos correspondentes, e a lâmina de material relativamente rígido é selada contra a
5 folha plástica na face da folha oposta à direção na qual os recessos foram formados. Como resultado, os comprimidos ou as cápsulas são lacrados individualmente ou lacrados coletivamente, como desejado, nos recessos entre a folha plástica e a lâmina. De preferência, a resistência da
10 lâmina é tal que os comprimidos ou as cápsulas podem ser removidos da embalagem em *blister* aplicando-se manualmente pressão sobre os recessos, formando, dessa forma, uma abertura na lâmina no lugar do recesso. O comprimido ou a cápsula pode então ser removido através da referida
15 abertura.

Outra modalidade específica de um kit é um dispensador projetado para dispensar as doses diárias em certa hora na ordem de seu uso desejado. De preferência, o dispensador é equipado com um auxílio para a memória, de forma a
20 facilitar ainda mais a adesão ao regime. Um exemplo de um auxílio para a memória desse tipo é um contador mecânico que indica o número de doses diárias que foram dispensadas. Outro exemplo de um auxílio para a memória desse tipo é uma memória de micro-chip movido a bateria acoplado a um visor
25 de cristal líquido, ou um sinal de aviso audível que, por exemplo, lê a data em que a última dose diária foi tomada e/ou lembra quando a dose seguinte deve ser tomada.

Dosagem, hospedeiros e segurança

Os compostos da presente invenção são estáveis e podem
30 ser usados com segurança. Em particular, os compostos da

presente invenção são úteis como inibidores de MEK para diversos indivíduos (por exemplo, seres humanos, mamíferos não humanos e não mamíferos). A dose ótima pode variar, dependendo de condições como, por exemplo, do tipo de indivíduo, do peso corporal do indivíduo, da via de administração e das propriedades específicas do composto específico usado. Em geral, a dose diária para administração oral a um adulto (peso corporal de cerca de 60 kg) é de cerca de 1 a 1.000 mg, cerca de 3 a 300 mg, cerca de 10 a 200 mg. Será observado que a dose diária pode ser dada em uma única administração ou em múltiplas (por exemplo, 2 ou 3) porções ao dia.

Terapia combinada

Diversos agentes terapêuticos podem ter um efeito terapêutico aditivo ou sinérgico com inibidores de MEK de acordo com a presente invenção. Esses agentes terapêuticos podem se combinar aditiva ou sinergicamente com os inibidores de MEK para inibir o crescimento celular indesejável, por exemplo, o crescimento celular inadequado que resulta em condições benignas ou crescimento tumoral indesejável.

Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de um estado de doença proliferativo celular que compreende o tratamento das células com um composto de acordo com a presente invenção em combinação com um agente antiproliferativo, em que as células são tratadas com o composto de acordo com a presente invenção antes, ao mesmo tempo e/ou depois de as células serem tratadas com o agente antiproliferativo, aqui denominado terapia combinada. Observa-se que o tratamento de um agente antes do outro é

aqui denominado terapia seqüencial, mesmo se os agentes também foram administrados juntos. Observa-se que a terapia combinada engloba quando os agentes são administrados antes ou depois entre eles (terapia seqüencial), bem como quando
5 os agentes são administrados ao mesmo tempo.

Exemplos de agentes terapêuticos que podem ser usados em combinação com inibidores de MEK incluem, sem limitação, agentes anticâncer, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonais,
10 agentes derivados de plantas e agentes biológicos.

Agentes alquilantes são compostos polifuncionais que possuem a habilidade para substituir íons hidrogênio por grupos alquil. Exemplos de agentes alquilantes incluem, sem limitação, biscloroetilaminas (mostardas nitrogenadas, por
15 exemplo, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, uracil mostarda), aziridinas (por exemplo, tiotepa), sulfonatos de alquilalcona (por exemplo, busulfan), nitrosoureas (por exemplo, carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes não
20 clássicos (altretamina, dacarbazina e procarbazona), compostos de platina (carboplastina e cisplatina). Esses compostos reagem com grupos fosfato, amino, hidroxil, sulfidril carboxil e imidazol. Sob condições fisiológicas, esses fármacos ionizam e produzem íons carregados
25 positivamente que se anexam aos ácidos nucleicos e proteínas suscetíveis, levando à interrupção do ciclo celular e/ou morte celular. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente alquilante pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer e reduzir os efeitos
30 colaterais associados a esses agentes quimioterápicos.

Agentes antibióticos são um grupo de fármacos produzidos de forma similar aos antibióticos como uma modificação de produtos naturais. Exemplos de agentes antibióticos incluem, sem limitação, antraciclinas (por exemplo, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina e antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomomicina, plicatomicina. Esses agentes antibióticos interferem com o crescimento celular por atuação sobre diferentes componentes celulares. Por exemplo, acredita-se que as antraciclinas interfiram com a ação da DNA topoisomerase II nas regiões de DNA ativas na transcrição, o que leva a cortes na fita do DNA. Acredita-se que a bleomicina faça a quelação de ferro e forme um complexo ativado, que então se liga às bases de DNA, produzindo cortes das fitas e morte celular. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente antibiótico pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer e reduzir os efeitos colaterais associados a esses agentes quimioterápicos.

Agentes antimetabólicos são um grupo de fármacos que interferem com processos metabólicos vitais para a fisiologia e proliferação de células cancerosas. Células cancerosas em proliferação ativa necessitam da síntese contínua de grandes quantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos e outros constituintes celulares vitais. Muitos dos antimetabólitos inibem a síntese de nucleosídeos purina ou pirimidina ou inibem as enzimas de replicação de DNA. Alguns antimetabólitos também interferem com a síntese de ribonucleosídeos e também com o metabolismo de RNA e/ou aminoácido e com a síntese de

proteína. Por interferirem com a síntese de constituintes celulares vitais, os antimetabólitos podem retardar ou interromper o crescimento de células cancerosas. Exemplos de agentes antimetabólicos incluem, sem limitação, fluoruracil (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorin, hidroxiuréia, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginase e gencitabina. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente antimetabólico pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer e reduzir os efeitos colaterais associados a esses agentes quimioterápicos.

Agentes hormonais são um grupo de fármacos que regulam o crescimento e o desenvolvimento de seus órgãos-alvo. A maioria dos agentes hormonais é composta por esteróides sexuais e seus derivados e análogos destes, por exemplo, estrogênios, androgênios e progestinas. Esses agentes hormonais podem servir como antagonistas de receptores para os esteróides sexuais para infra-regular a expressão do receptor e a transcrição de genes vitais. Exemplos de agentes hormonais são estrogênios sintéticos (por exemplo, dietilestibestrol), antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol e raloxifeno), antiandrogênios (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inibidores da aromatase (por exemplo, aminoglutetimida, anastrozol e tetrazol), cetoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol e mifepristona. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente hormonal pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer e reduzir os efeitos colaterais associados a esses

agentes quimioterápicos.

Agentes derivados de plantas são um grupo de fármacos que são derivados de plantas ou que são modificados com base na estrutura molecular dos agentes. Exemplos de 5 agentes derivados de plantas incluem, sem limitação, alcalóides da vinca (por exemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina e vinorelbina), podofilotoxinas (por exemplo, etoposida (VP-16) e teniposida (VM-26)), taxanos (por exemplo, paclitaxel e docetaxel). Esses agentes 10 derivados de plantas geralmente atuam como agentes antimitóticos que se ligam à tubulina e inibem a mitose. Acredita-se que as podofilotoxinas como, por exemplo, etoposida, interfiram com a síntese de DNA por interação com a topoisomerase II, levando ao corte da fita de DNA. A 15 terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente derivado de planta pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer e reduzir os efeitos colaterais associados a esses agentes quimioterápicos.

Agentes biológicos formam um grupo de biomoléculas que 20 despertam a regressão de câncer/tumor quando usados isoladamente ou em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia. Exemplos de agentes biológicos incluem, sem limitação, proteínas imunomoduladoras como, por exemplo, citocinas, anticorpos monoclonais contra antígenos 25 tumorais, genes supressores de tumor e vacinas contra o câncer. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um agente biológico pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos sobre o câncer, intensificar as respostas imunológicas do paciente aos sinais tumorigênicos e reduzir 30 efeitos colaterais potenciais associados a esse agente

quimioterápico.

As citocinas possuem uma atividade imunomoduladora profunda. Algumas citocinas como, por exemplo, interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferon, demonstraram atividade antitumoral e foram aprovadas para o tratamento de pacientes com carcinoma de célula renal metastático e melanoma maligno metastático. IL-2 é um fator de crescimento de células T que é crucial para as respostas imunológicas mediadas por células T. Acredita-se que os efeitos antitumorais seletivos de IL-2 em alguns pacientes sejam o resultado de uma resposta imunológica mediada por células que discrimina entre *self* e *nonself*. Exemplos de interleucinas que podem ser usadas em conjunto com o inibidor de MEK incluem, sem limitação, interleucina 2 (IL-2), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 12 (IL-12).

Interferon inclui mais de 23 subtipos relacionados com atividades superpostas, estando todos os subtipos de IFN dentro do escopo da presente invenção. O IFN demonstrou atividade contra muitas patologias malignas sólidas e hematológicas, essas últimas parecendo serem particularmente sensíveis.

Outras citocinas que podem ser usadas em conjunto com um inibidor de MEK incluem aquelas citocinas que exercem efeitos profundos sobre a hematopoiese e sobre as funções imunes. Exemplos dessas citocinas incluem, sem limitação, eritropoietina, granulócitos-CSF (filgrastina), e granulócito-macrófagos-CSF (sargramostima). Essas citocinas podem ser usadas em conjunto com um inibidor de MEK para reduzir a toxicidade mielopoiética induzida pela quimioterapia.

Também podem ser usados outros agentes imunomoduladores, além das citocinas, em conjunto com um inibidor de MEK para inibir o crescimento celular anormal. Exemplos desses agentes imunomoduladores incluem, sem
5 limitação, o bacilo de Calmette-Guerin, levamisol e octreotida, um octapeptídeo de longa ação que mimetiza os efeitos do hormônio de ocorrência natural somatostatina.

Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais são anticorpos despertados contra antígenos expressos por
10 tumores, de preferência, antígenos tumor-específicos. Por exemplo, o anticorpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) é despertado contra o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) que está superexpresso em alguns tumores de mama, incluindo câncer de mama metastático. A
15 superexpressão da proteína HER2 está associada a uma doença mais agressiva e a um prognóstico pior na prática clínica. HERCEPTIN® é usado como agente único para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores superexpressam a proteína HER2. A terapia combinada que
20 inclui inibidor de MEK e HERCEPTIN® pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos em tumores, especialmente em cânceres metastáticos.

Outro exemplo de anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais é o RITUXAN® (Rituximab), que é
25 despertado contra CD20 em células de linfoma e elimina seletivamente células CD20⁺ pré-B e células B maduras normais e malignas. RITUXAN® é usado como agente único para o tratamento de pacientes com linfoma de célula B não Hodgkin CD20⁺ de grau baixo ou folicular, recidivado ou
30 refratário. A terapia combinada que inclui inibidor de MEK

e RITUXAN® pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos não apenas sobre o linfoma, mas também sobre outras formas ou tipos de tumores malignos.

Genes supressores de tumor são genes que funcionam para inibir o crescimento celular e os ciclos de divisão celular, evitando, dessa forma, o desenvolvimento de neoplasias. Mutações em genes supressores de tumor fazem com que a célula ignore um ou mais dos componentes da rede de sinais inibidores, sobrepondo-se aos pontos de verificação do ciclo celular e resultando em uma taxa mais elevada de crescimento celular controlado-câncer. Exemplos dos genes supressores de tumor incluem, sem limitação, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 e BRCA2.

DPC-4 está envolvido com o câncer pancreático e participa em uma via citoplasmática que inibe a divisão celular. NF-1 codifica uma proteína que inibe Ras, uma proteína citoplasmática inibidora. NF-1 está envolvido com o neurofibroma e com os feocromocitomas do sistema nervoso e com a leucemia mielóide. NF-2 codifica uma proteína nuclear que está envolvida com o meningioma, schwannoma e ependimoma do sistema nervoso. RB codifica a proteína pRB, uma proteína nuclear que é um inibidor importante do ciclo celular. RB está envolvido com o retinoblastoma, bem como com o câncer ósseo, de bexiga, de pulmão de pequena célula e de mama. P53 codifica a proteína p53 que regula a divisão celular e pode induzir apoptose. A mutação e/ou inativação de p53 é encontrada em uma ampla gama de cânceres. WT1 está envolvido no tumor de Wilms dos rins. BRCA1 está envolvido com o câncer de mama e ovariano, e BRCA2 está envolvido com o câncer de mama. O gene supressor de tumor pode se

transferido para dentro das células tumorais, onde exerce suas funções de supressão de tumor. A terapia combinada que inclui um inibidor de MEK e um supressor de tumor pode ter efeitos terapêuticos sinérgicos em pacientes que sofrem de
5 várias formas de câncer.

As vacinas contra o câncer constituem um grupo de agentes que induzem a resposta imunológica específica do corpo contra tumores. A maioria das vacinas contra o câncer sob investigação e em desenvolvimento e em experimentos
10 clínicos é de antígenos associados a tumor (TAAs). TAA são estruturas (ou seja, proteínas, enzimas ou carboidratos) que estão presentes em células tumorais e relativamente ausentes ou diminuídos em células normais. Como são praticamente exclusivos da célula tumoral, TAAs fornecem
15 alvos para que o sistema imunológico os reconheça e os destrua. Exemplos de TAAs incluem, sem limitação, gangliosídeos (GM2), antígeno específico da próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembriônico (CEA) (produzido por cânceres do cólon e outros adenocarcinomas,
20 por exemplo, cânceres de mama, pulmão, gástricos e do pâncreas), antígenos associados ao melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinase), fragmentos E6 e E7 do papilomavírus, células inteiras ou porções/lisados de células tumorais autólogas e células tumorais alogênicas.

25 Um adjuvante pode ser usado para aumentar a resposta imunológica aos TAAs. Exemplos de adjuvantes incluem, sem limitação, bacilo Calmette-Guerin (BCG), lipopolissacarídeos de endotoxina, hemocianina *keyhole limpet* (GKLH), interleucina-2 (IL-2), fator estimulador de
30 colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e citoxano, um

agente quimioterápico que supostamente reduz a supressão induzida pelo tumor, quando administrado em doses baixas.

Exemplos adicionais de agentes terapêuticos que podem ser usados em combinação com inibidores de MEK incluem, sem
5 limitação, inibidores da sinalização de Pl3/Akt. Exemplos de inibidores de Pl3/Akt que podem ser usados em combinação com inibidores de MEK incluem, sem limitação, inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Exemplos de inibidores de HER2 incluem, sem limitação,
10 Herceptin® (Trastuzumab) e Tykerb® (Lapatinib). Tykerb®, uma pequena molécula que pode ser administrada oralmente, inibe os componentes de tirosina quinase dos receptores de ErbB1 e ErbB2. A estimulação de ErbB1 e ErbB2 está associada à proliferação celular e com vários processos
15 envolvidos na progressão, invasão e metástase tumoral. A superexpressão desses receptores foi relatada em diversos tumores humanos, e está associada a um prognóstico mais reservado e a uma sobrevida global reduzida.

Ainda outros exemplos adicionais de agentes
20 terapêuticos que podem ser usados em combinação com inibidores de MEK incluem, sem limitação, inibidores da histona desacetilase (HDAC). Exemplos de inibidores de HDAC que podem ser usados em combinação com inibidores de MEK incluem, sem limitação, ácido suberoilanolida hidroxâmico
25 (SAHA).

EXEMPLOS

Preparação de inibidores de MEK

Vários métodos podem ser desenvolvidos para a síntese de compostos de acordo com a presente invenção. Métodos
30 representativos para a síntese desses compostos serão

fornechos nos Exemplos. Observa-se, no entanto, que os compostos da presente invenção também podem ser sintetizados por outras vias sintéticas desenvolvidas por outros.

5 Será prontamente reconhecido que certos compostos de acordo com a presente invenção possuem átomos com ligações a outros átomos que conferem uma estereoquímica específica ao composto (por exemplo, centros quirais). Reconhece-se que síntese de compostos de acordo com a presente invenção
10 pode resultar na criação de misturas de diferentes estereoisômeros (enantiômeros, diastereômeros). A menos que seja especificada uma estereoquímica em particular, a citação de um composto visa englobar todos os diferentes estereoisômeros possíveis.

15 Vários métodos para a separação de misturas de diferentes estereoisômeros são conhecidos na técnica. Por exemplo, uma mistura racêmica de um composto pode ser reagida com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos. Os
20 diastereômeros podem então ser separados a fim de recuperar os enantiômeros opticamente puros. Também podem ser usados complexos dissociáveis para a resolução de enantiômeros (por exemplo, sais cristalinos diastereoisoméricos). Diastereômeros tipicamente possuem propriedades físicas
25 suficientemente distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) que fazem com que eles possam ser prontamente separados levando-se em conta essas diferenças. Por exemplo, diastereômeros podem tipicamente ser separados por
30 cromatografia ou por técnicas de separação/resolução

baseadas em diferenças na solubilidade. Uma descrição mais detalhada de técnicas que podem ser usadas para a resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. 5 Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser preparados como um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável por reação da forma de base 10 livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto pode ser preparado por reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica 15 farmacêuticamente aceitável. Ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados à preparação dos sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos serão apresentados na seção de definições deste pedido. Alternativamente, as formas de sal dos compostos podem ser preparadas com o uso de sais dos 20 materiais de partida ou intermediários.

As formas de ácido ou base livre dos compostos podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou sal de adição de ácido correspondente. Por exemplo, um composto em uma forma de sal de adição de ácido pode ser 25 convertido na base livre correspondente por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e semelhantes). Um composto em uma forma de sal de adição de base pode ser convertido no ácido livre correspondente por tratamento com um ácido 30 adequado (por exemplo, ácido clorídrico etc.).

Os *N*-óxidos de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles com habilidades na técnica. Por exemplo, *N*-óxidos podem ser preparados por tratamento de uma forma não oxidada do composto com um agente oxidante (por exemplo, ácido trifluorperacético, ácido permaléico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzóico, ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado como, por exemplo, diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, os *N*-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir do *N*-óxido de um material de partida apropriado.

Compostos em uma forma não oxidada podem ser preparados a partir de *N*-óxidos de compostos por tratamento com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, ou semelhantes) a 0 a 80°C.

Pró-fármacos derivados dos compostos podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles com habilidades na técnica (por exemplo, para mais detalhes, veja Saulnier e cols. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pró-fármacos apropriados podem ser preparados por reação de um composto não derivatizado com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridrato, carbonato de para-nitrofenil, ou semelhantes).

Derivados protegidos dos compostos podem ser feitos por métodos conhecidos por aqueles com habilidades na técnica. Uma descrição detalhada das técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados ou formados convenientemente durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, com o uso de solventes orgânicos, tais como dioxina, tetrahydrofurano ou metanol.

Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação do enantiômero opticamente puro. Embora a resolução de enantiômeros possa ser realizada com o uso de derivados diastereoméricos covalentes de compostos, preferem-se complexos dissociáveis (por exemplo, sais cristalinos diastereoisoméricos). Diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e podem ser prontamente separados levando-se em conta essas diferenças. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia ou, de preferência, por técnicas de separação/resolução baseadas em diferenças na solubilidade.

O enantiômero opticamente puro é então recuperado, juntamente com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não cause racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Como aqui usados, os símbolos e convenções usados nesses processos, esquemas e exemplos são consistentes com aqueles utilizados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o "Journal of the American Chemical Society" ou o "Journal of Biological Chemistry". São geralmente utilizadas abreviações de uma ou três letras para designar resíduos de aminoácidos, que supostamente estão na configuração L, a menos que observado de forma diferente. A menos que observado de forma diferente, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Especificamente, as seguintes abreviações podem ser usadas nos exemplos e por toda a especificação:

µl (microlitros)	Ac (acetil)
atm (atmosfera)	ATP (trifosfato de adenosina)
BOC (terc-butiloxicarbonil)	BOP (bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico cloreto)
BSA (albumina sérica bovina)	CBZ (benziloxicarbonil)
CDI (1,1-carbonildiimidazol)	DCC (díciclohexilcarbodiimida)

DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)
DMF (N,N-dimetilformamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenouréia)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (cloridrato de etilcarbodiimida)
EDTA (ácido etilenodiamina-tetra-acético)	Et (etil)
Et ₂ O (éter dietílico)	EtOAc (acetato de etila)
Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonil)	g (gramas)
h (horas)	HOAc ou AcOH (ácido acético)
HOBt (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografia líquida de alta pressão)	Hz (Hertz)
i.v. (intravenosa)	IBCF (cloroformato de isobutil)
i-PrOH (isopropanol)	L (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico)
Me (metil)	MeOH (metanol)
mg (miligramas)	MHz (megahertz)
min (minutos)	ml (mililitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido morfolinopropanossulfônico)
mp (ponto de fusão)	NaOAc (acetato de sódio)

OMe (metóxi)	kPA (quilopascal)
RP (fase reversa)	RT (temperatura ambiente)
SPA (ensaio de proximidade de cintilação)	TBAF (fluoreto de tetra-n-butilamônio)
TBS (t-butildimetilsilil)	tBu (terc-butil)
TEA (triethylamina)	TFA (ácido trifluoracético)
TFAA (anidrido trifluoracético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsilil)	TLC (cromatografia de camada delgada)
TMS (trimetilsilil)	TMSE (2-(trimetilsilil)etil)
Tr (tempo de retenção)	

Todas as referências a éter ou Et₂O são ao éter dietílico; salmoura refere-se a uma solução aquosa saturada de NaCl. A menos que indicado de forma diferente, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações realizadas sob uma atmosfera inerte em temperatura ambiente, a menos que observado de forma diferente.

Os espectros de ¹H RNM foram registrados em um Bruker Avance 400. As mudanças químicas são expressas em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão em unidades de Hertz (Hz). Os padrões de divisão (*splitting*) descrevem multiplicidades aparentes, e são designados como s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), br (amplo).

Os espectros de massa de baixa resolução (MS) e os dados de pureza do composto foram adquiridos em um sistema de LC/MS quadripolar simples Waters ZQ equipado com uma fonte de ionização por eletrospray (ESI), detector de UV

(220 e 254 nm) e detector de dispersão luminosa evaporativa (ELSD). A cromatografia de camada delgada foi realizada em placas de sílica gel de 0,25 mm E. Merck (60F-254), visualizada com luz UV, ácido etanólico fosfomolibdico 5%,
5 solução de ninhidrina ou p-anisaldeído. A cromatografia em coluna instantânea (*flash*) foi realizada em sílica gel (trama 230-400, Merck).

Os materiais de partida e reagentes usados na preparação desses compostos estão disponíveis por
10 fornecedores comerciais como, por exemplo, Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, de acordo com procedimentos descritos em referências padronizadas
15 como, por exemplo, Fieser e Fieser's "Reagents for Organic Synthesis", vols. 1-17, John Wiley e Sons, Nova York, NY, 1991; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", vols. 1-5 e supls., Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", vols. 1-40, John Wiley e Sons, Nova York, NY,
20 1991; March J.: "Advanced Organic Chemistry", 4ª ed., John Wiley e Sons, Nova York, NY; e Larock: "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Nova York, 1989.

As revelações de todos os documentos citados ao longo deste pedido são aqui incorporadas por referência.

25 **Esquemas sintéticos para os compostos da presente invenção**

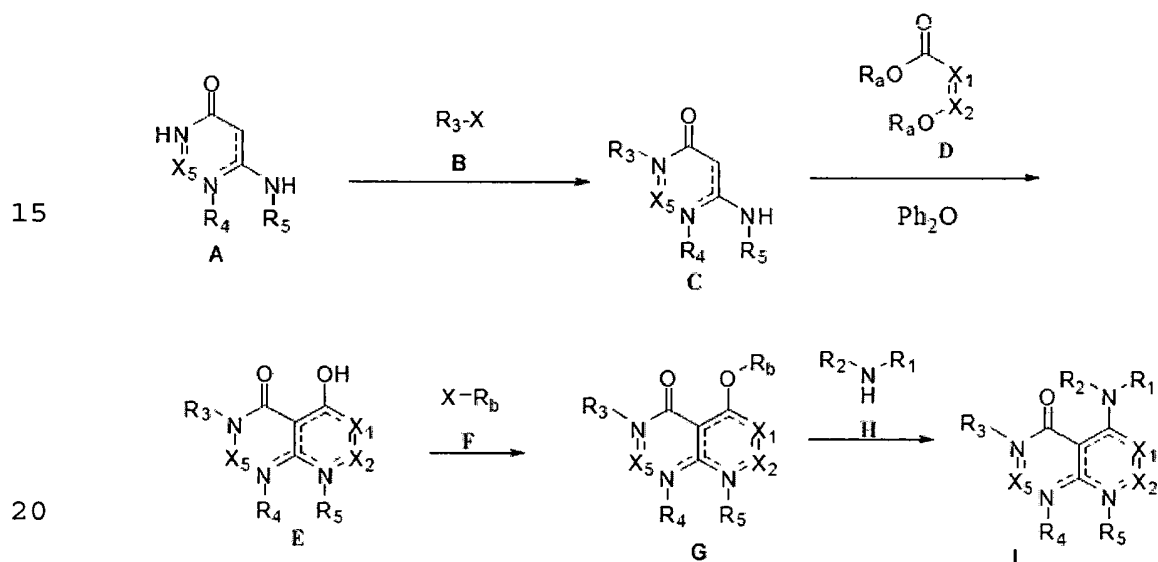
Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os esquemas de reação mostrados abaixo. Outros esquemas de reação poderiam ser facilmente previstos por aqueles habilitados na técnica.

30 Deve-se observar também que diversos solventes,

temperaturas e outras condições de reação diferentes podem ser variados para otimizar os rendimentos das reações.

Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos 5 hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, quando esses forem desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática-padrão; para exemplos, veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective 10 Groups in Organic Chemistry" John Wiley e Sons, 1991.

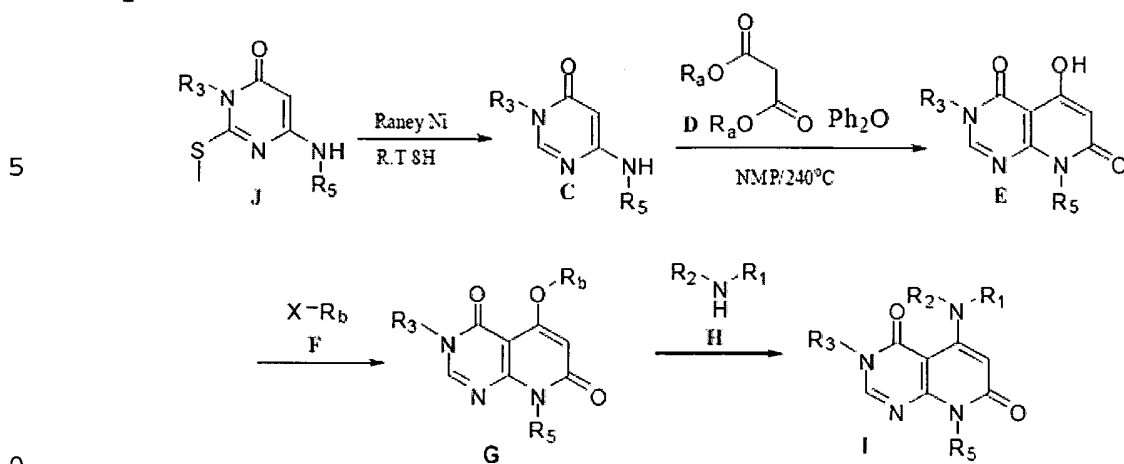
Esquema 1:



Uma via sintética geral para a produção de compostos da presente invenção é mostrada no Esquema 1. Composto C é ciclizado (por exemplo, em uma reação de microondas) com o 25 composto D para produzir o composto E. Reação de composto E com composto F, em que X é halo (por exemplo, Cl, Br ou I) e -OR_b é um grupo abandonador (por exemplo, R_b= halo ou tosil), gera o composto G. Uma reação de deslocamento entre o composto G e composto H produz o composto I. Em 30 modalidades particulares, R₁ do composto F é um aril

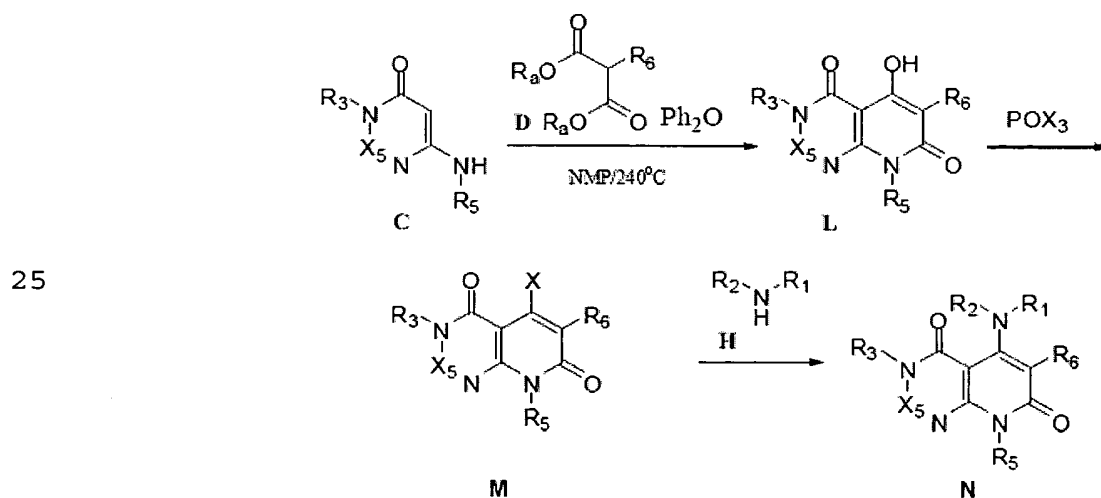
substituído ou não substituído (e.g., fenil).

Esquema 2:



Compostos da presente invenção também podem ser preparados como mostrado no Esquema 2. A dessulfurização de composto J com níquel de Raney gera o composto C ($X_5 = \text{CH}$; $R_4 = \text{H}$), que é então ciclizado (por exemplo, em uma reação de microondas) com composto D para produzir composto E ($X_1 = \text{CH}$; $X_2 = \text{CO}$; $X_5 = \text{CH}$; $R_4 = \text{H}$). Reação de composto E com o composto F gera o composto G ($X_1 = \text{CH}$; $X_2 = \text{CO}$; $X_5 = \text{CH}$; $R_4 = \text{H}$). Uma reação de deslocamento de composto G com o composto H produz o composto I ($X_1 = \text{CH}$; $X_2 = \text{CO}$; $X_5 = \text{CH}$; $R_4 = \text{H}$).

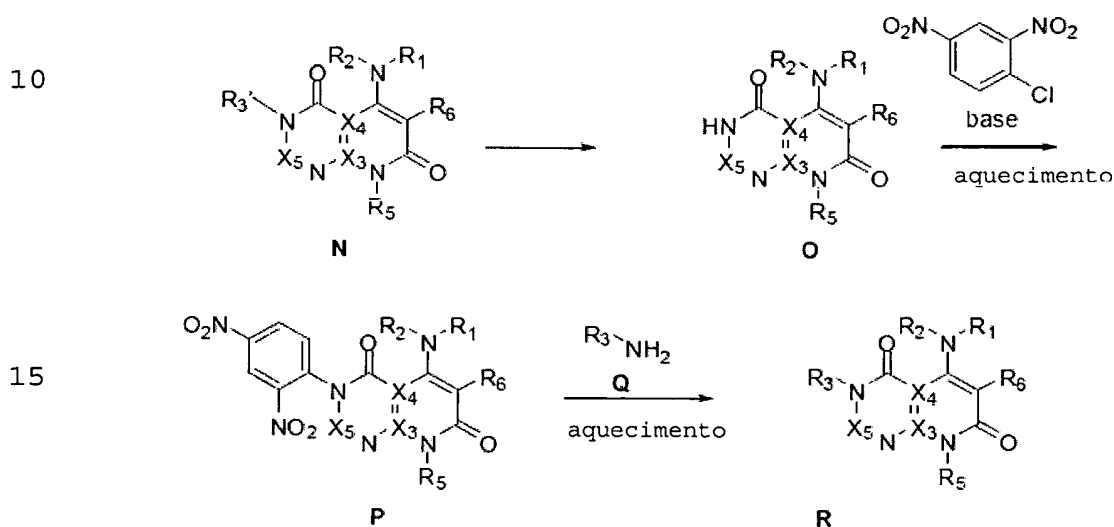
Esquema 3:



Uma via sintética para a produção de compostos da presente invenção é mostrada no Esquema 3. O composto C é

ciclizado (por exemplo, em uma reação de microondas pi condições de aquecimento) com o composto D para produzir o composto L ($R_6 =$ alquil). Reação do composto L com POX_3 , (por exemplo, X é Cl ou Br) gera o composto M. Uma reação de deslocamento entre o composto M e o composto H produz composto N. Em modalidades particulares, R_1 de composto N é um aril substituído ou não substituído.

Esquema 4



25 Os componentes quirais podem ser separados e purificados com o uso de diversas metodologias conhecidas por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, os componentes quirais podem ser purificados com o uso de cromatografia de líquido supercrítico (SFC). Em uma
30 variação particular, são feitas análises SFC/MS analíticas

quiraais com o uso de um sistema analítico SFC de Berger (Aut^oChem, Newark, DE) que consiste em um módulo de controle de líquido de bomba dupla SFC de Berger com uma bomba de líquido supercrítico de Berger FCM 1100/1200 e uma
5 bomba de líquido modificadora FCM 1200, um forno de Berger TCM 2000, e um *autosampler* Alcott 718. O sistema integrado pode ser controlado pelo software BI-SFC Chemstation versão 3.4. A detecção pode ser feita com um detector de Waters ZQ 2000 operado em modo positivo com uma interface ESI e uma
10 faixa de varredura de 200-800 Da com 0,5 segundo por varredura. As separações cromatográficas podem ser realizadas em uma coluna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H ou ChiralCel OJ-H (5 μ , 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) com metanol de 10 a
15 40% como o modificador e com ou sem acetato de amônio (10 mM). Pode ser usada qualquer uma entre várias taxas de fluxo, incluindo, por exemplo, 1,5 ou 3,5 ml/min com uma pressão de entrada ajustada em 100 bar. Adicionalmente, podem ser usadas várias condições de injeção de amostra,
20 incluindo, por exemplo, injeções de amostra de 5 ou 10 μ l em metanol em uma concentração de 0,1 mg/ml.

Em outra variação, podem ser feitas separações quiraais preparatórias com o uso de um sistema de purificação de Berger MultiGram II SFC. Por exemplo, as amostras podem ser
25 carregadas em uma coluna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 μ). Em variações particulares, a taxa de fluxo para a separação pode ser de 70 ml/min, o volume de injeção de até 2 ml, e a pressão de entrada ajustada em 130 bar. Podem ser aplicadas injeções empilhadas para aumentar a eficiência.

30 Em cada um dos procedimentos ou esquemas de reação

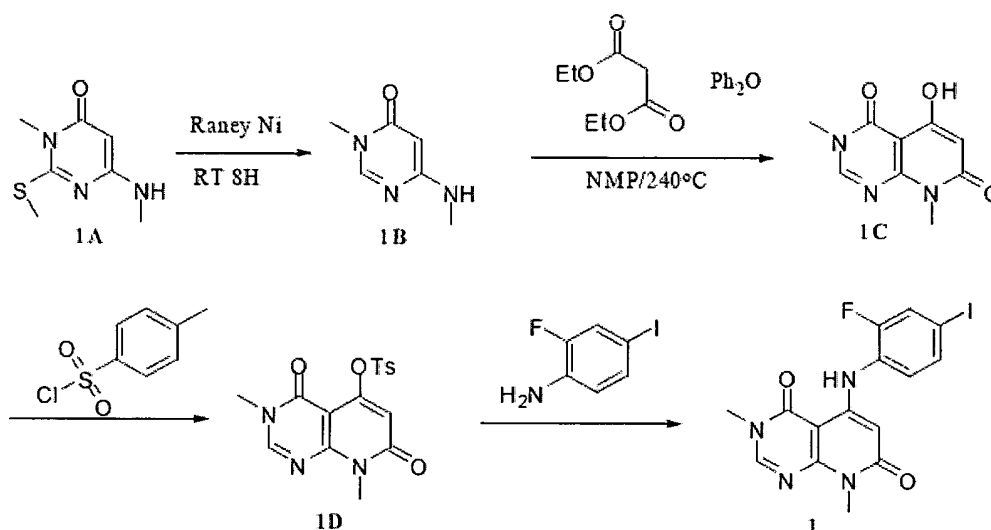
acima, os vários substituintes podem ser selecionados entre os vários substituintes aqui ensinados.

Serão agora apresentadas descrições das sínteses de compostos específicos de acordo com a presente invenção com base no esquema de reação acima.

Exemplos de inibidores de MEK

A presente invenção é ainda exemplificada, mas não limitada, pelos exemplos seguintes, que descrevem a síntese de compostos específicos de acordo com a invenção.

Exemplo 1: 5-(2-Flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



Em referência ao esquema 1, 3-metil-6-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (composto 1A; 650 mg, 0,35mmol, 1 eq) foi suspensa em metanol (5ml). Um grande excesso de níquel de Raney dissolvido em água foi adicionado (aprox. 5ml) e a mistura agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro para gerar composto 1B. O produto foi confirmado por LC-MS. A mistura foi filtrada e o sólido lavado várias vezes com metanol. O filtrado foi então removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com 1:10 MeOH:DCM para produzir 3-

metil-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto **1B**) como um sólido amarelo/verde (380 mg, 86%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,22 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H); [M+H] calc. para $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$, 126; encontrado, 126.

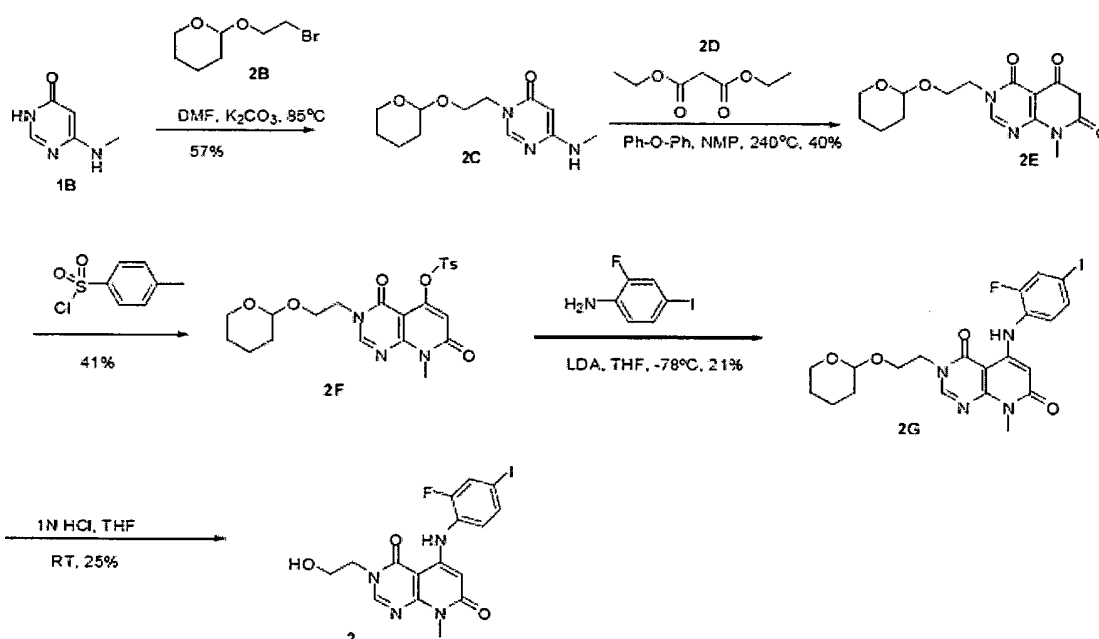
3-Metil-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto **1B**; 400 mg, 2,88mmol, 1 eq), malonato de dietila (873 μl , 5,76mmol, 2 eq) e éter fenílico (915 μl , 5,76mmol, 2 eq) foram dissolvidos em 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml, 20 mmol). A mistura foi colocada em um reator de microondas a 240°C por 30 minutos para gerar 5-hidroxi-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto **1C**). O produto foi confirmado por LC-MS e isolado por HPLC para gerar 125mg (21%) de composto **1C**. [M+H] calc. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, 208; encontrado, 208.

5-hidroxi-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto **1C**, 125 mg, 0,60 mmol, 1 eq), cloreto de p-toluenossulfonila (138 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq) e trietilamina (126 μl , 0,90 mmol, 1,5 eq) foram dissolvidos em acetonitrila (2ml). A mistura foi aquecida em refluxo (banho de óleo a 110°C) por 3 horas para gerar 3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il 4-metilbenzenossulfonato (composto **1D**). O produto foi confirmado por LC-MS. Solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto 3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il 4-metilbenzenossulfonato usado na reação a seguir.

3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il 4-metilbenzenossulfonato (composto **1D**, 80 mg de 60% material puro) e 2-flúor-4-iodoanilina (300 mg,

grande excesso) foram aquecidas a 125°C por 2 horas para gerar 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (Exemplo 1). O produto foi confirmado por LC-MS e isolado por HPLC para gerar o composto de título como um sólido castanho (17mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,57 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 5,76 (s, 1 H) 7,30 (t, J=8,34 Hz, 1 H) 7,61 (dt, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=9,85, 1,77 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H); [M+H] calc. para C₁₅H₁₂FIN₄O₂, 427; encontrado, 427.

Exemplo 2: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



Uma mistura de 6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 1B, 0,5 g, 4 mmol, 1 eq), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (composto 2B, 0,836 g, 4 mmol, 1 eq) e K₂CO₃ (0,5 g, 3,62 mmol) em DMF (15ml) foi aquecida por microondas a 85°C por 90 minutos. DMF foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com o uso de 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ por 30 minutos. Composto 2C foi obtido como um líquido incolor

pegajoso (0,8 g, 57%). [M+H] calc. para $C_{12}H_{19}N_3O_3$, 254; encontrado, 254.

Composto **2C** (0,8 g, 3,16 mmol, 1 eq) e dietilmalonato (composto **2D**, 1,01 g, 7,32 mmol, 2 eq) foram misturados em
5 éter difenílico (2 ml) e uma gota de NMP foi adicionada. A mistura foi aquecida por microondas a 240°C por 30 minutos. Composto **2E** (0,41 g, 40%) foi isolado como um sólido branco por cromatografia flash com o uso de 0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2 por 30 minutos. [M+H] calc. para $C_{15}H_{19}N_3O_5$, 322; encontrado,
10 322.

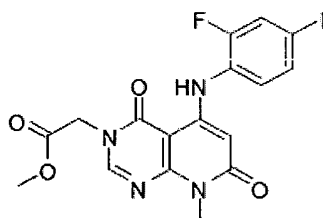
Composto **2E** (0,41 g, 1,28 mmol, 1 eq) e cloreto de P-toluenossulfonila (0,267 g, 1,40 mmol, 1,1 eq) foram dissolvidos em CH_3CN (5 ml). Trietilamina (0,2 ml) foi adicionada. A mistura foi então aquecida a 120°C por 30
15 minutos. CH_3CN foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash com o uso de 0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2 por 30 minutos para gerar o composto **2F** (250 mg, 41%) como um sólido branco. [M+H] calc. para $C_{22}H_{25}N_3O_7S$, 476; encontrado, 476.

Composto **2F** (0,25 g, 0,53 mmol, 1 eq) e 2-flúor-4-iodoanilina (0,125 g, 0,53 mmol, 1 eq) foram misturados em THF (2 ml). A solução foi resfriada a -78°C e 1,8 M LDA (0,877 ml, 3 eq) foi adicionado. A mistura foi mantida a -
78°C por 30 minutos, e então agitada em temperatura
25 ambiente por 2h. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash com o uso de 0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2 por 30 minutos. Composto **2G** (60 mg, 21%) foi isolado como um sólido branco. [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}FIN_4O_4$, 541; encontrado, 541.

30 A uma solução do composto **2G** (60 mg, 0,11 mmol) em THF

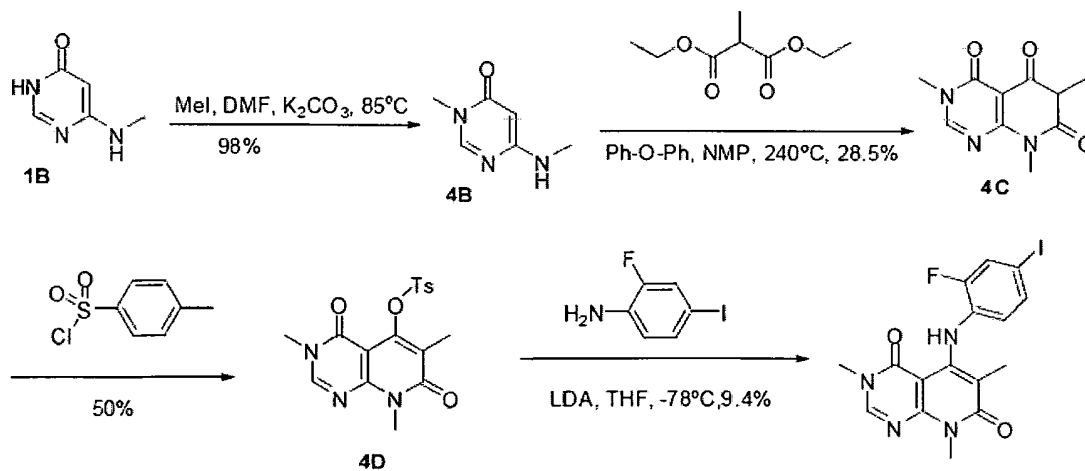
(3 ml) foi adicionado 1N HCl (1 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Exemplo 2 (12,6 mg, 25%) foi purificado por HPLC preparatória. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d_1) δ 8,17 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,25 (t, J= 8,08 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,11 (t, J= 5,04 Hz, 2 H) 4,00 (t, J= 5,04 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 457; encontrado, 457.

Exemplo 3: Metil 2-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato



O composto de título foi sintetizado com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com o Exemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1 H) 7,63 (m, 2 H) 7,28 (t, J= 8,32 Hz, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 4,84 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 485; encontrado, 485.

Exemplo 4: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



6-(Metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (0,2 g, 1,6 mmol, 1 eq) e 2,0 M iodometano (0,8 ml, 1,6 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (0,1 g, 0,72 mmol) foram misturados em DMF (5ml). A reação foi aquecida por microondas a 85°C por 90 minutos. DMF foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparatória. Composto **4B** foi obtido como um líquido pegajoso incolor (0,22 g, 98%). $[M+H]$ calc. para $C_6H_9N_3O$, 140; encontrado, 140.

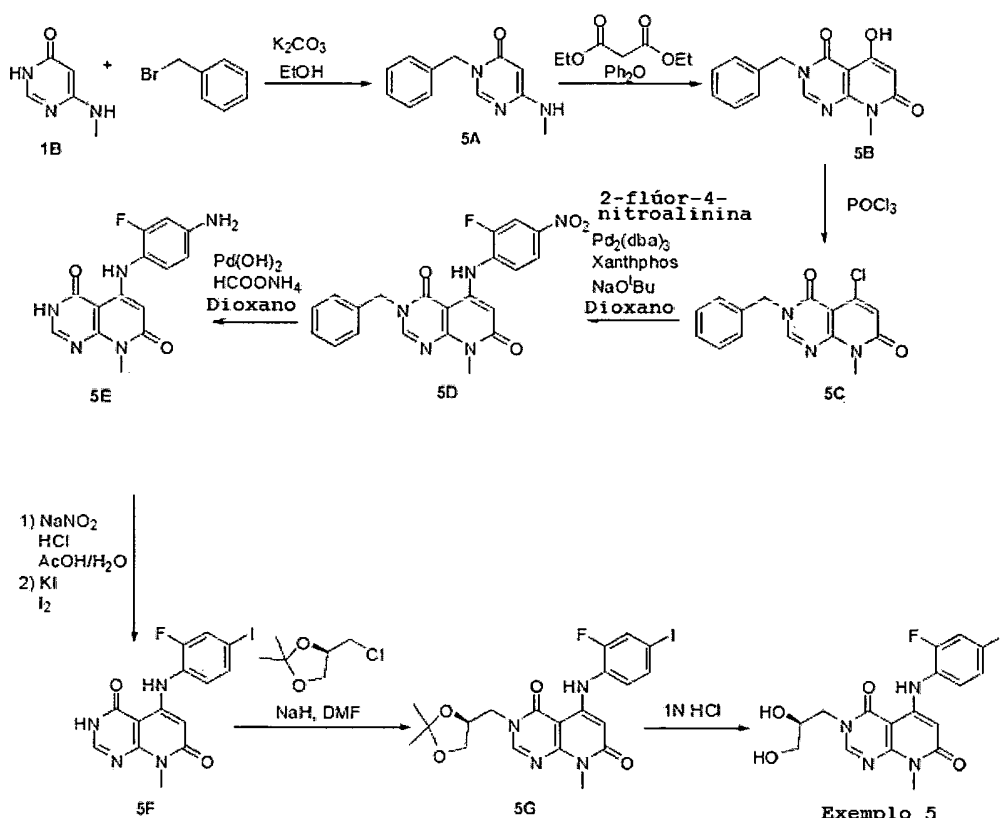
Composto **4B** (0,22 g, 1,58 mmol, 1 eq) e 2-metildietilmalonato (0,275 g, 1,58 mmol, 1 eq) foram misturados em éter difenílico (2 ml) e uma gota de NMP foi adicionada. A mistura foi aquecida a 240°C por 30 minutos com o uso de microondas. Purificação por HPLC preparatória gerou o composto **4C** (0,1 g, 28,5 %) como um sólido branco. $[M+H]$ calc. para $C_{10}H_{11}N_3O_3$, 222; encontrado, 222.

Composto **4C** (0,02 g, 0,09 mmol, 1 eq) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (18,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq) foram dissolvidos em CH_3CN (2ml), Trietilamina (3 gotas) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 120°C por 30 minutos. CH_3CN foi removido sob vácuo e o bruto foi purificado por HPLC preparatória para gerar **4D** (17mg, 50%) como um sólido branco. $[M+H]$ calc. para $C_{17}H_{17}N_3O_5S$, 376; encontrado, 376.

Composto **4D** (10 mg, 0,027 mmol, 1 eq) e 2-flúor-4-iodoanilina (6,3 mg, 0,027 mmol, 1 eq) foram misturados em THF (2 ml). A solução foi resfriada a -78°C e 1,8 M LDA (0,04 ml, 3 eq) foi adicionado. A mistura foi mantida a -78°C por 30 minutos e então agitada em temperatura ambiente por 2h. THF foi removido e o bruto foi purificado por HPLC preparatória para gerar Exemplo 4 (1,1 mg, 9,4%) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d_1) δ 8,11 (s,

1 H) 7,34 (m, 2 H) 6,48 (t, $J=8,56$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 1 H)
3,58 (s, 3 H) 1,78 (s, 1 H). $[M+H]$ calc. para $C_{16}H_{14}FIN_4O_2$,
441; encontrado, 441.

Exemplo 5: (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-
5 iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
diona



3-Benzil-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto

5A): 6-(Metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 1B; 3 g,
24 mmol, 1 eq), brometo de benzila (5,7 mL, 48 mmol, 2 eq)
e carbonato de potássio (6,96 g, 50,4 mmol, 2,1 eq) foram
25 agitados em etanol (30 mL) em temperatura ambiente de um
dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo* e o
resíduo purificado por cromatografia em sílica para gerar
2,25 g do composto de título (43%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-
 d_6) δ ppm 2,64 (d, $J=4,29$ Hz, 3 H) 4,92 - 5,01 (m, 2 H)
30 6,96 (q, $J=4,63$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,30 - 7,37

(m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{12}H_{13}N_3O$, 216; encontrado, 216.

3-Benzil-5-hidroxi-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-

4,7(3H,8H)-diona (composto 5B): 3-Benzil-6-

5 (metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 5A) (2 g, 9,3 mmol, 1 eq) e malonato de dietila (2 mL, 14,5 mmol, 1,55 eq) foram aquecidos em éter fenílico (3 mL, 19 mmol, 2 eq) a 240°C em um reator de microondas por 6 horas. Após reafriamento formou-se um precipitado que foi filtrado e
10 lavado com éter para gerar 1,5 g do composto de título como um sólido castanho (57%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,51 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 7,31 (br, s, 1 H) 7,38 (d, $J=3,03$ Hz, 4 H) 8,93 (s, 1 H) 11,61 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, 284; encontrado, 284.

15 **3-Benzil-5-cloro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 5C):** 3-Benzil-5-hidroxi-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (1,1 g, 3,88 mmol) foi dissolvida em excesso de $POCl_3$ (5 mL) e submetida a irradiação por microondas a 70°C por 30 minutos. O $POCl_3$
20 foi removido *in vacuo* e o resíduo dissolvido em DCM então rapidamente lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio até ser observado um pH neutro. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e evaporada até secar para gerar 1,5 g do composto de título como um sólido marrom avermelhado (94%).
25 [M+H] calc. para $C_{15}H_{12}ClN_3O$, 302; encontrado, 302.

3-Benzil-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-8-

metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 5D): 3-Benzil-5-cloro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-

4,7(3H,8H)-diona (950 mg, 3,15 mmol, 1 eq), 2-flúor-4-
30 nitroanilina (540 mg, 3,46 mmol, 1,1 eq),

tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (58 mg, 0,06 mmol, 0,02 eq), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (36 mg, 0,06 mmol, 0,02 eq) e *tert*-butóxido de sódio (453 mg, 4,7 mmol, 1,5 eq) foram misturados em dioxano anidro
 5 desgasificado (7 mL) e submetido a irradiação por microondas a 100°C por 30 minutos. Após resfriamento foi formado um precipitado que foi filtrado e lavado com dioxano frio (3 mL) para gerar 910 mg do composto de título (69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,55 (s, 3 H) 5,23
 10 (s, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 5 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,14 (d, *J*=10,86 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=11,12 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₂₁H₁₆FN₅O₄, 422; encontrado, 422.

5-(4-Amino-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-
 15 d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (composto 5E): 3-Benzil-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3- d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (900 mg, 2,1 mmol), hidróxido de paládio (20% em carbono, 500 mg) e formato de amônio (500 mg, 7,93 mmol, 3,7 eq) foram agitados em dioxano (10 mL) a 90°C por
 20 4 horas. A suspensão foi filtrada e o sólido refluído em DMF (20 mL) por 1 hora então filtrada. Isso foi repetido 3 vezes. Os filtrados foram combinados e evaporados para gerar 420 mg do composto de título como um sólido branco (65%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,56 (br, s, 3 H) 5,38
 25 (s, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 6,54 (t, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,07 (t, *J*=8,46 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₄H₁₂FN₅O₂, 302; encontrado, 302.

5-(4-Amino-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-
 d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (composto 5F): 5-(4-Amino-2-
 30 fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-

diona (580 mg, 1,9 mmol, 1 eq) foi dissolvido em uma mistura a 1:1 de ácido acético e água (10 mL) a 0°C. Nitrito de sódio (133 mg, 1,9 mmol, 1 eq) em água (200 µL) foi adicionado e a solução foi agitada por 20 minutos.

5 Iodeto de potássio (1,59 g, 9,6 mmol, 5 eq) e iodo (20 mg, cat) em água (4 mL) foram adicionado em gotas e a reação deixada para aquecer até a temperatura ambiente então agitada de um dia para o outro. A solução foi diluída com água (100 mL) e então extraída em 10% metanol/DCM. Os
10 orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados e o óleo resultante triturado com metanol para gerar o composto de título como um sólido castanho que foi filtrado. 266 mg de rendimento (29%). [M+H] calc. para C₁₄H₁₀FIN₄O₂, 413; encontrado, 413.

15 (S)-3-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 5G): Hidreto de sódio (89 mg, 4,7 mmol, 5 eq) foi agitado em DMF anidro (1 mL) por 10 minutos. 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido
20 [2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (400 mg, 0,94 mmol, 1 eq) em DMF anidro (400 µL) foi adicionado e a mistura agitada por 10 minutos. (R)-4-(Clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (260 µL, 1,88 mmol, 2 eq) foi adicionado e a mistura submetida à irradiação por microondas a 150°C por
25 35 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,85 (dd, J=8,97, 5,68 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J=13,89, 7,07 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J=8,72, 6,69 Hz, 1 H) 4,38 (dd, J=13,89, 3,03 Hz, 1 H) 4,50 - 4,59
30 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 7,36 (t, J=8,21 Hz, 1 H) 7,62 - 7,74

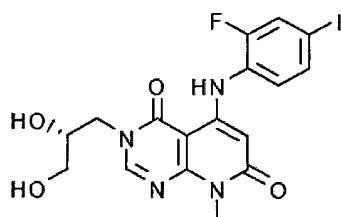
(m, 2 H) 8,49 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{20}H_{20}FIN_4O_4$, 527; encontrado, 527.

(S)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-

5 diona (Exemplo 5): Composto 5G (bruto, ~0,12 mmol) foi dissolvido em H_2O (1 mL) e THF (1 mL). 1N HCl (1 mL) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Depois de evaporação *in vacuo* o resíduo foi purificado por HPLC para gerar o composto de título (22 mg, 10 37%, duas etapas). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,79 (dd, $J=13,26$, 8,72 Hz, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,43 (dd, $J=13,01$, 2,91 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,21$, 1,89 Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=10,23$, 1,89 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc. para 15 $C_{17}H_{16}FIN_4O_4$, 487; encontrado, 487.

Exemplo 6: (R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

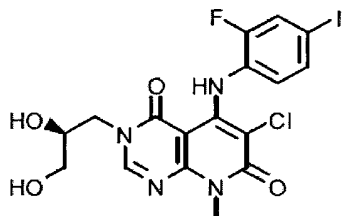
20



O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento apontado na síntese do Exemplo 5, com o uso de 25 material de iniciação (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano para a laquilação do composto 5F. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,65 (s, 3 H) 3,75 - 3,85 (m, 2 H) 3,90 - 4,02 (m, 2 H) 4,43 (dd, $J=13,14$, 2,78 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,59$, 1,52 Hz, 1 H) 30 7,65 (dd, $J=9,85$, 1,77 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc.

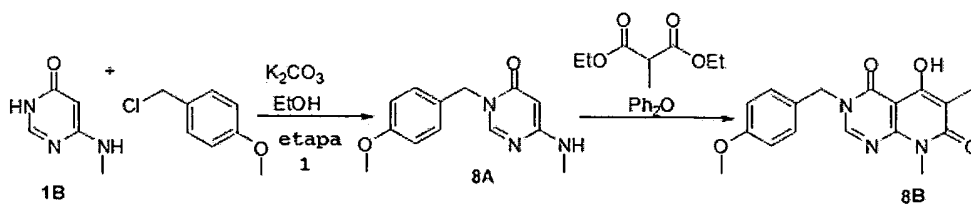
para $C_{17}H_{16}FIN_4O_4$, 487; encontrado, 487.

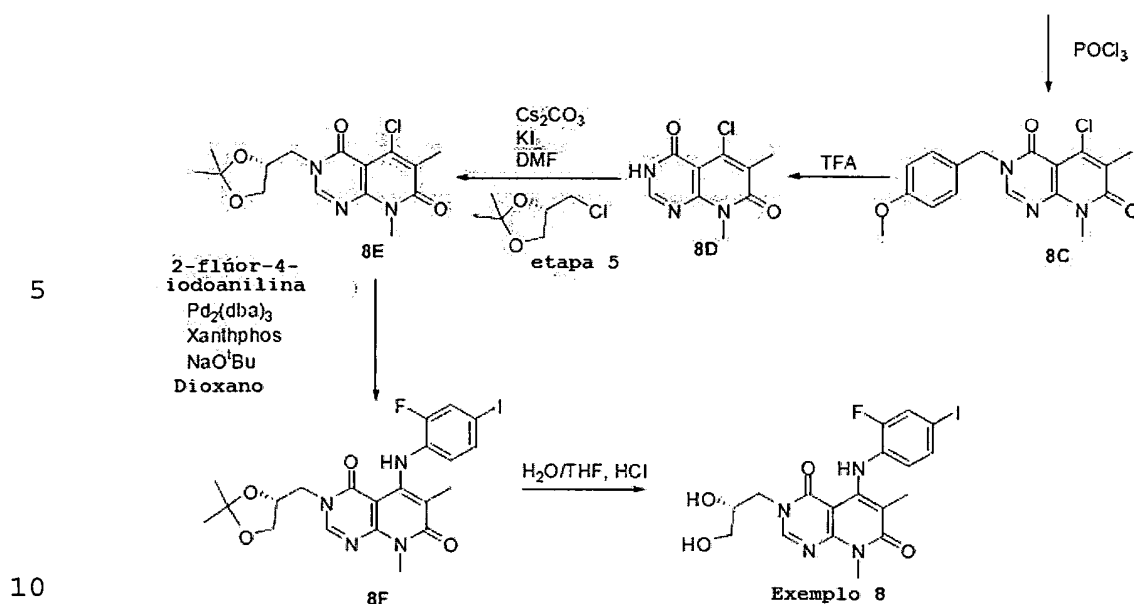
Exemplo 7: (*S*)-6-Cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona



(*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (composto **5G**) (60 mg, 0,1 mmol, 1 eq) e *N*-clorossuccinimida (15 mg, 0,1 mmol, 1 eq) foram agitadas em DMF (2 mL) em temperatura ambiente por 1 hora. O produto foi purificado por HPLC para gerar 85 mg de um óleo amarelo pálido. O óleo foi retido em H_2O (2 mL) e THF (2 mL). 1*N* HCl (1 mL) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A solução foi neutralizada com trietilamina e purificada por HPLC para gerar 6 mg do composto de título. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,33 (s, 3 H) 3,77 (dd, $J=13,26$, 8,72 Hz, 2 H) 3,92 - 4,00 (m, 2 H) 4,45 (dd, $J=13,01$, 2,91 Hz, 2 H) 7,26 (t, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=8,21$, 1,89 Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=10,23$, 1,89 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}ClFIN_4O_4$, 521; encontrado, 521.

Exemplo 8: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona





3-(4-Metoxibenzil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona

(composto 8A): 6-(Metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (100 g, 800 mmol, 1 eq), cloreto de *p*-metoxibenzila (124,8 g, 800 mmol, 1 eq), iodeto de potássio (13,3 g, 80 mmol, 0,1 eq) e carbonato de cézio (260 g, 800 mmol, 1 eq) foram agitados em temperatura ambiente em DMF anidro (1 L) por 8 horas. O DMF foi removido *in vacuo* e o resíduo agitado de um dia para o outro em 20% metanol/DCM. O sólido foi removido por filtração e lavado com 20% metanol/DCM. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo resultante retido em DCM então lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para gerar 102 g do composto de título (59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (d, *J*=4,29 Hz, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 6,88 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H) 7,25 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; encontrado, 246.

5-Hidroxi-3-(4-metoxibenzil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 8B): 3-(4-Metoxibenzil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (14,8 g, 60,2 mmol, 1 eq, composto 8A) e metilmalonato de dietila

(61,6 mL, 361 mmol, 6 eq) foram misturados em éter fenílico (25 mL) e aquecidos a 240°C por 2 dias. A solução foi levada até a temperatura ambiente e deixada em repouso de um dia para o outro. O precipitado castanho que se formou foi coletado e lavado com éter para gerar 15,2 g do composto de título como um sólido castanho (78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,89 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,89 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H). %. [M+H] calc. para C₁₇H₁₇N₃O₄, 328; encontrado, 328.

5-Cloro-3-(4-metoxibenzil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 8C): 5-Hidroxi-3-(4-metoxibenzil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (10 g, 30,6 mmol, composto 8B) foi suspensa em oxicloreto de fósforo (28 mL, 306 mmol) e aquecida a 80°C por 5 horas. A solução foi evaporado *in vacuo*, e o resíduo retido em DCM e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio até ser observado um pH neutro. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com o uso de 1% metanol em DCM como eluente para gerar 9,28 g do composto de título (89%). [M+H] calc. para C₁₇H₁₆ClN₃O₃, 346; encontrado, 346.

5-Cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 8D): 5-Cloro-3-(4-metoxibenzil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (8,75 g, 23,9 mmol, composto 8C) foi dissolvida em ácido trifluoracético (15 mL) e submetida a irradiação por microondas a 150°C por 1 hora. TFA foi evaporado *in vacuo* e o resíduo que forma azeotrópico (azeotroped) com tolueno (2

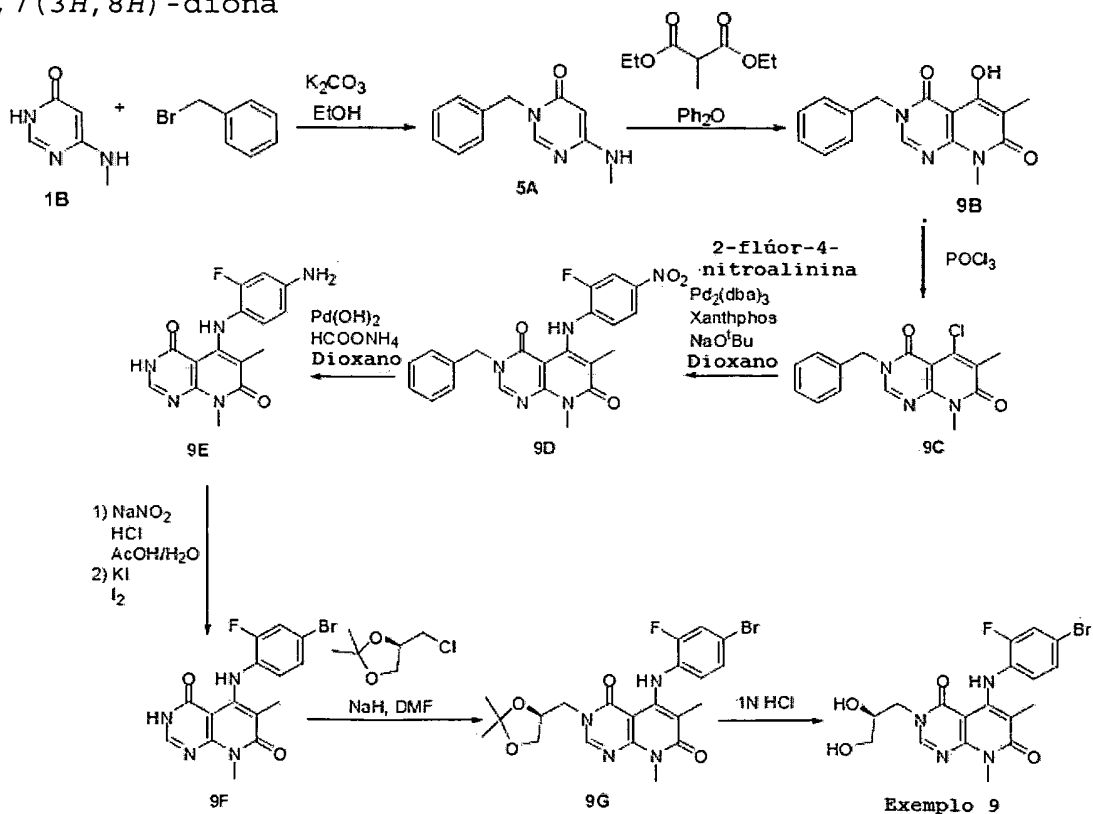
x 20mL) então DCM (2 x 20 mL) para gerar 9,24 g do composto de título como um material bruto que foi usado sem purificação adicional. [M+H] calc. para $C_9H_8ClN_3O_2$, 226; encontrado, 226.

5 (R)-5-Cloro-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona
(composto 8E): 5-Cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (8,3 g, 36,8 mmol, 1 eq, composto 8D), carbonato de cézio (47,9 g, 147,5 mmol, 4 eq) e iodeto de
10 potássio (30 mg, cat) foram agitados em DMF anidro (180 mL, 0,4 M) contendo peneiras moleculares de 4Å (2,49 g) sob N_2 . Depois de 15 minutos (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (25,1 mL, 184 mmol, 5 eq) foi adicionado e a
15 mistura agitada a 120°C por 12 horas. DCM (150 mL) foi adicionado e a camada orgânica lavada com água (150 mL) seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica com o uso de 0-70% EtOAc/Hexano como eluente para gerar 4,8 g de produto.
[M+H] calc. para $C_{15}H_{18}ClN_3O_4$, 340; encontrado, 340.

20 (R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (Exemplo 8): (R)-5-Cloro-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (9,2 g, 27,1 mmol, 1 eq,
25 composto 8E), 2-flúor-4-iodoanilina (12,9g, 54,2 mmol, 2 eq), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (1,99 g, 2,17 mmol, 0,08 eq), 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,25 g, 2,17 mmol, 0,08 eq) e terc-butóxido de sódio (7,81 g, 81,4 mmol, 3 eq) foram aquecidos em 1,4-dioxano anidro
30 degaseificado (80 mL) a 100°C por 1 hora. Após

resfriamento, a solução foi filtrada e o sólido lavado com DCM. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo (**8F** bruto) foi retido em H₂O (20 mL) e THF (20 mL). 1N HCl (15 mL) foi adicionado e a solução aquecida a 70°C por 30 minutos. Após resfriamento precipitou-se um sólido quase branco que foi coletado por filtração, lavado com água e seco. O sólido foi purificado por HPLC para gerar 4,2 g do composto de título (31%) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (s, 3 H) 3,38 (t, *J*=6,06 Hz, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,75 (br, s, 1 H) 4,81 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 5,11 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 6,60 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=10,61 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₈H₁₈FIN₄O₄, 501; encontrado, 501.

Exemplo 9: (*S*)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona



3-Benzil-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 5A):

6-(Metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 1B) (3 g, 24 mmol, 1 eq), brometo de benzila (5,7 mL, 48 mmol, 2 eq) e carbonato de potássio (6,96 g, 50,4 mmol, 2,1 eq) foram
 5 agitados em etanol (30 mL) em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia em sílica para gerar 2,25 g do composto de título (43%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,64 (d, $J=4,29$ Hz, 3 H) 4,92 - 5,01 (m, 2 H)
 10 6,96 (q, $J=4,63$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 216; encontrado, 216.

3-Benzil-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 9B):

3-Benzil-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (composto 5A) (10g, 46,5 mmol, 1 eq) e metilmalonato de dietila (16 mL, 93 mmol, 2 eq) foram aquecidos em éter fenílico (20 mL, 127 mmol) a 240°C por 3 horas. A solução foi resfriada e éter dietílico (100 mL) foi adicionado. Formou-se um precipitado que foi
 15 filtrado e lavado com éter para gerar 10,5 g do composto de título como um tan sólido (76%). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 298; encontrado, 298.

3-Benzil-5-cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 9C):

3-Benzil-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (5,5 g, 18,5 mmol) foi dissolvida em excesso de POCl_3 (50 mL) e aquecida em refluxo por 1 hora. POCl_3 foi removido *in vacuo* e o resíduo dissolvido em DCM então rapidamente lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio até ser observado
 25 um pH neutro. A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 e
 30

evaporada até secar para gerar 7,3 g do composto de título como umn impure reddish brown sólido. [M+H] calc. para $C_{16}H_{14}ClN_3O_2$, 315; encontrado, 315.

3-Benzil-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-6,8-

5 **dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 9D):** 3-Benzil-5-cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (7 g, 22,2 mmol, 1 eq), 2-flúor-4-nitroanilina (53,8 mg, 24,4 mmol, 1,1 eq), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (407 mg, 0,44 mmol, 10 0,02 eq), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (257 mg, 0,44 mmol, 0,02 eq) e terc-butóxido de sódio (3,2 g, 0,33 mmol, 1,5 eq) foram misturados em dioxano anidro desgaseificado (50 mL) e submetidos a irradiação por microondas a 115°C por 40 minutos. Após resfriamento éter 15 dietílico (50 mL) foi adicionado. Um precipitado foi formado que foi filtrado e lavado com éter para gerar 4,1 g do composto de título (42%). [M+H] calc. para $C_{22}H_{18}FN_5O_4$, 436; encontrado, 436.

5-(4-Amino-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-
20 **d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 9E):** 3-Benzil-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (4,1 mg, 9,42 mmol), hidróxido de paládio (20% em carbono, 4 g) e formato de amônio (4 g, 63,4 mmol) foram agitados em dioxano (200 mL) 25 a 90°C por 4 horas em um frasco de pressão selado. A suspensão foi filtrada e o sólido refluído em DMF (20 mL) por 1 hora então filtrada. Isso foi repetido 3 vezes. Os filtrados foram combinados e evaporados. O resíduo foi dissolvido em DMF (50 mL) e Limpador de paládio qdrapuro 30 (Quadrapure Palladium scavenger) (20 g) foi adicionado e a

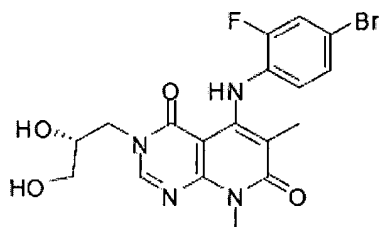
mistura agitada a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e evaporada, éter foi adicionado e um precipitado se formou. Esse sólido foi filtrado para gerar 2 g do composto de título (67%). [M+H] calc. para $C_{15}H_{14}FN_5O_2$, 316; encontrado, 316.

5- (4-Bromo-2-fluorfenilamino) -6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 9F): 5-(4-Amino-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (1,15 g, 3,65 mmol, 1 eq) foi dissolvido em uma mistura a 1:1 de ácido acético e água (50ml) a 0°C. HCl concentrado (1,6 mL) em água (2 mL) foi lentamente adicionado e a mistura agitada por 20 minutos. Nitrito de sódio (252 mg, 3,65 mmol, 1 eq) em água (800 µL) foi adicionado e a solução agitada por 20 minutos. Brometo de cobre(I) (2,62 g, 18,2 mmol, 5 eq) foi adicionado e a reação foi levada até a temperatura ambiente então agitada por 1 hora a 90°C. Após resfriamento, a mistura foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com 10% metanol em DCM para gerar 754 mg do composto de título (54%). [M+H] calc. para $C_{15}H_{12}BrFN_4O_2$, 380; encontrado, 380.

(S)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (Exemplo 9): Hidreto de sódio (25 mg, 1,32 mmol, 5 eq) foi agitado em DMF anidro (200 µL) por 10 minutos. 5-(4-Amino-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (250 mg, 0,66 mmol, 1 eq) em DMF anidro (100 µL) foi adicionado e a mistura agitada por 10 minutos. (R)-4-(Clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (180 µL, 1,32 mmol, 5 eq) foi adicionado e a mistura

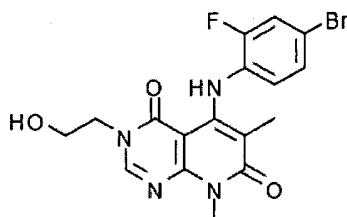
submetida à irradiação por microondas a 150°C por 45 minutos. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo (composto bruto **9G**) foi retido em H₂O (1 mL) e THF (1 mL). 1N HCl (1 mL) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Depois de evaporação *in vacuo* o resíduo foi purificado por HPLC para gerar 23 mg do composto de título (7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (s, 3 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,82 (dd, *J*=13,64, 8,34 Hz, 1 H) 3,94 - 4,00 (m, 1 H) 4,28 (dd, *J*=13,52, 3,16 Hz, 1 H) 6,74 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=10,23, 2,15 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₈H₁₈BrFN₄O₄, 454; encontrado, 454.

Exemplo 10: (R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



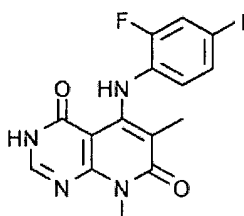
O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento usado para a síntese do Exemplo 9 por reação de (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano com composto **9F**, seguido por hidrólise com 1N HCl. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,59 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,76 - 3,82 (m, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,41 (dd, *J*=13,64, 3,28 Hz, 1 H) 6,77 (t, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)) [M+H] calc. para C₁₈H₁₈BrFN₄O₄, 454; encontrado, 454.

Exemplo 11: 5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento usado para o Exemplo 9 por reação de 2-bromoetanol com composto **9F**. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,82 (t, $J=5,05$ Hz, 2 H) 4,13 (t, $J=5,05$ Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,78 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J=8,21, 1,39$ Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=10,48, 2,15$ Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_3$, 424; encontrado, 424.

Exemplo 12: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

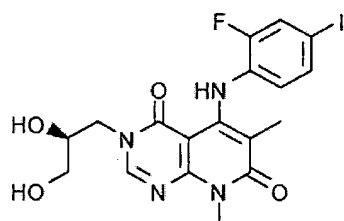


O composto de título foi sintetizado a partir do composto **9E** (1,74 g, 5,5 mmol) que foi primeiramente dissolvido em uma mistura a 1:1 de ácido acético e água (10 mL) a 0°C. HCl concentrado (1,2 mL) em água (2 mL) foi lentamente adicionado e a mistura agitada por 20 minutos. Nitrito de sódio (381 mg, 5,5 mmol, 1 eq) em água (800 μL) foi adicionado e a solução agitada por 20 minutos. Iodeto de potássio (4,58 g, 27,6 mmol, 5 eq) e iodo (20 mg, cat) foi adicionado e a reação foi levada até a temperatura ambiente então agitada por 1 hora a 90°C. Após

resfriamento, a mistura foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com 10% metanol em DCM para gerar 1,21 g do composto de título (51%). [M+H] calc. para $C_{15}H_{12}FIN_4O_2$, 427; encontrado, 427.

5 **Exemplo 13:** (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

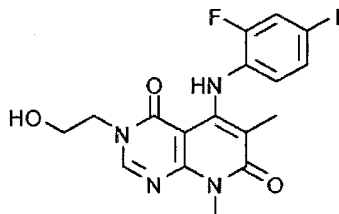
10



Sodium hydride (67 mg, 3.5 mmol, 5 eq) foi agitada em DMF anidro (500 μ L) for 10 minutos. 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (300 mg, 0.70 mmol, 1 eq, Exemplo 12) em DMF anidro (300 μ L) foi adicionado e a mistura agitada for 10 minutos. (R)-4-(Clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (180 μ L, 1.32 mmol, 5 eq) foi adicionado e a mistura submetida a irradiação por microondas a 135°C por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi retido em H_2O (1 mL) e THF (1 mL). 1N HCl (1 mL) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Depois de evaporação *in vacuo* o resíduo foi purificado por HPLC para gerar 88 mg (25%) do composto de título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 3,18 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 1 H) 4,24 - 4,38 (m, 1 H) 4,78 (t, $J=5,56$ Hz, 1 H) 5,09 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H) 6,62 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 7,45 (dd, $J=7,71, 2,15$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=10,61, 2,02$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H) [M+H] calc. para

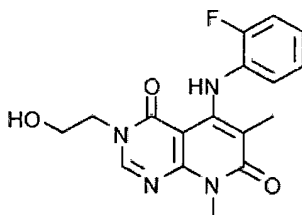
$C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; encontrado, 501.

Exemplo 14: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento apontado no composto 9G a partir da reação de 2-bromoetanol com exemplo 12, seguida de purificação por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 3,09 - 3,16 (m, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 4,13 (t, $J=4,93$ Hz, 2 H) 6,62 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J=8,34, 1,01$ Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=10,23, 1,89$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H). $[M+H]$ calc. para $C_{17}H_{16}FIN_4O_3$, 471; encontrado, 471.

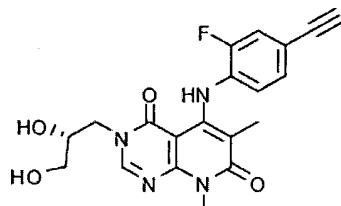
Exemplo 15: 5-(2-Fluorfenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi isolado como um subproduto deionizado a partir da mistura de reação do exemplo 14. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,68 (s, 3 H) 3,45 - 3,51 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 4,13 (t, $J=5,18$ Hz, 2 H) 6,81 - 6,95 (m, 1 H) 6,96 - 7,20 (m, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) $[M+H]$ calc. para $C_{17}H_{17}FN_4O_3$, 345; encontrado, 345

Exemplo 16: (R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-

fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



(R)-3-(2,3 Dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-

iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-

4,7(3H,8H)-diona (200 mg, 0,4 mmol, Exemplo 8),

trimetilsilil acetileno (66 µL, 0,6 mmol), trietilamina (84

10 µL, 0.6 mmol), iodeto de cobre (14 mg, cat) e

diclorobis(trifenilphoshine) paládio(II) (14 mg, 0,02 mmol)

foram misturados em THF (2 mL). A mistura foi submetida a

irradiação por microondas a 120°C por 20 minutos. O

solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo dissolvido em

15 metanol. Carbonato de potássio (50 mg) foi adicionado e a

solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Depois

da filtração e evaporação o resíduo foi purificado por HPLC

para gerar 119 mg do composto de título. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 3 H) 3,11 (s, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 3

20 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,30 (dd,

J=14,15, 3,79 Hz, 1 H) 6,67 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 7,19 (dd,

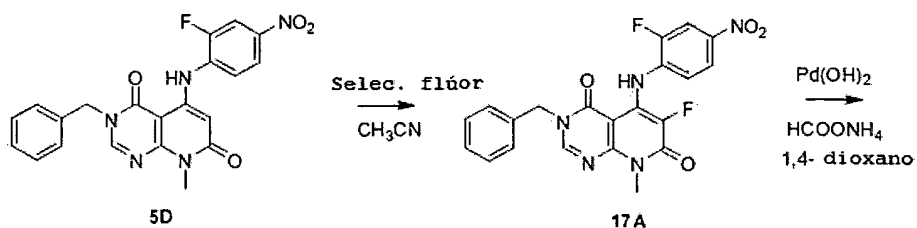
J=8,21, 0,88 Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H)

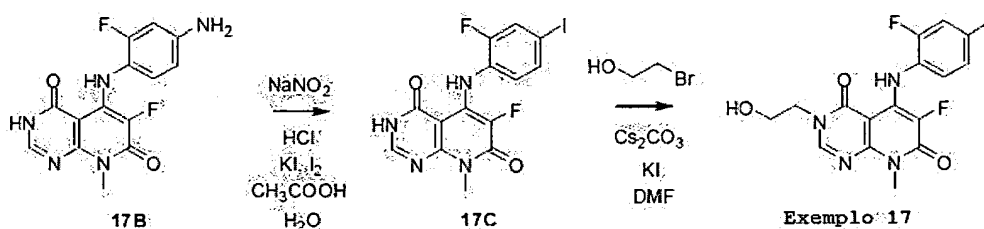
[M+H] calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₄, 399; encontrado, 399.

Exemplo 17: 6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-

25 hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-

diona





5 A uma mistura de 3-benzil-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (42 mg, 0,1 mmol, 1 eq, composto 5D) em acetonitrila (1 mL) foi adicionado Selectfluor (35 mg, 0.1 mmol, 1 eq). A mistura de reação foi irradiada com microondas a 82°C por

10 10 minutos. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com 1:9 MeOH:DCM para gerar o produto desejado 17A (10 mg, 23% de rendimento). [M+H] calc. para C₂₁H₁₅F₂N₅O₄, 440; encontrado, 440.

15 A uma mistura de 3-benzil-6-flúor-5-(2-flúor-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona 17A (1,1 g, 2,5 mmol, 1 eq) e hidróxido de paládio em carbono (20% de peso, 1,29 g) em 1,4-dioxano (30 mL) em um tubo selado foi adicionado formato de amônio (1,19 g, 18,8

20 mmol, 7,5 eq). A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 1 hora. Após resfriamento o sólido foi filtrado e aquecido em DMF a 90°C por 30 minutos para liberar mais produto. Esse processo foi repeated até que o DMF não contivesse mais produto. QuadraPure TU (1 g) foi então adicionado à

25 solução combinada que contém o produto e a mistura foi aquecida a 60°C por 3 horas. Após resfriamento o sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para gerar o produto desejado 17B (541 mg, 68% de rendimento). [M+H] calc. para C₁₄H₁₁F₂N₅O₂, 320; encontrado, 320.

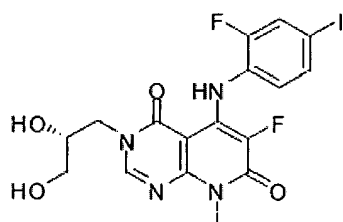
30 A uma mistura de 5-(4-amino-2-fluorfenilamino)-6-

flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **17B** (529 mg, 1,66 mmol, 1 eq) em ácido acético (5 mL) e água (5 mL) foi adicionada uma solução concentrada de de ácido clorídrico (0,7 mL) em água (0,9 mL) a 0°C. Nitrito de sódio (116 mg, 1,66 mmol, 1 eq) em água foi então adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos a 0°C. Iodeto de potássio (1,4 g, 8,3 mmol, 5 eq) e iodo (17 mg) em água foram rapidamente adicionados e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente, seguido por um aquecimento a 70°C por 30 minutos. A mistura foi então extraída com 5%:5%:90% MeOH:DCM:H₂O e a camada orgânica foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado em metanol e purificado por cromatografia flash com 5:95 MeOH:DCM para gerar o produto desejado **17C** (186 mg, 26% de rendimento). [M+H] calc. para C₁₄H₉F₂IN₄O₂, 431; encontrado, 431.

A uma mistura de 6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **17C** (60 mg, 0,14 mmol, 1 eq) e iodeto de potássio (39 mg) em DMF (3 mL) foi adicionado carbonato de cério (135 mg, 0,42 mmol, 3 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. 2-Bromoetanol (0,1 mL, 1,4 mmol, 10 eq) foi então adicionado e a mistura de reação foi irradiada com microondas a 140°C por 20 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi purificado por LC/MS preparatória (30-55% CH₃CN em H₂O) para gerar 6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (exemplo 17) como um sólido quase branco (25 mg, 38% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,59 (s, 3 H) 3,67 (dd,

$J=2,53$, $1,26$ Hz, 2 H) $4,05$ (t, $J=5,05$ Hz, 2 H) $4,98$ (br, s, 1 H) $6,99$ (td, $J=8,65$, $5,43$ Hz, 1 H) $7,53$ (dd, $J=8,34$, $0,76$ Hz, 1 H) $7,68$ (dd, $J=10,36$, $1,77$ Hz, 1 H) $8,55$ (s, 1 H) $10,22$ (d, $J=2,27$ Hz, 1 H). $[M+H]$ calc. para $C_{16}H_{13}F_2IN_4O_3$, 475 ; encontrado, 475 .

Exemplo 18: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona

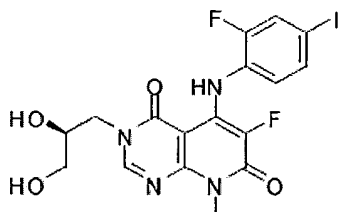


A uma solução de (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (exemplo 6) (1 g, $2,06$ mmol, 1 eq) em DMF (19 mL) foi adicionada em gotas uma mistura de Selectfluor (801 mg, $2,26$ mmol, $1,1$ eq) em acetonitrila (9 mL) e DMF (5 mL) em temperatura ambiente com agitação sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi purificado por LC/MS preparatória (30 - 55% CH_3CN em H_2O) para gerar (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (exemplo 18) como um sólido quase branco. O material de iniciação recuperado foi submetido às mesmas condições de reação para produzir uma segunda linha do produto. O rendimento total do produto foi 347 mg (33% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm $3,36 - 3,40$ (m, 1 H) $3,43 - 3,50$ (m, 1 H) $3,58$ (s, 3 H) $3,61 - 3,72$ (m, 1 H) $3,72 - 3,82$ (m, 1 H) $4,27 - 4,37$ (m, 1 H) $4,78 - 4,87$ (m, 1 H) $5,14$ (d, $J=5,81$

Hz, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,53 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,25 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H).

[M+H] calc. para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; encontrado, 505.

Exemplo 19: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona

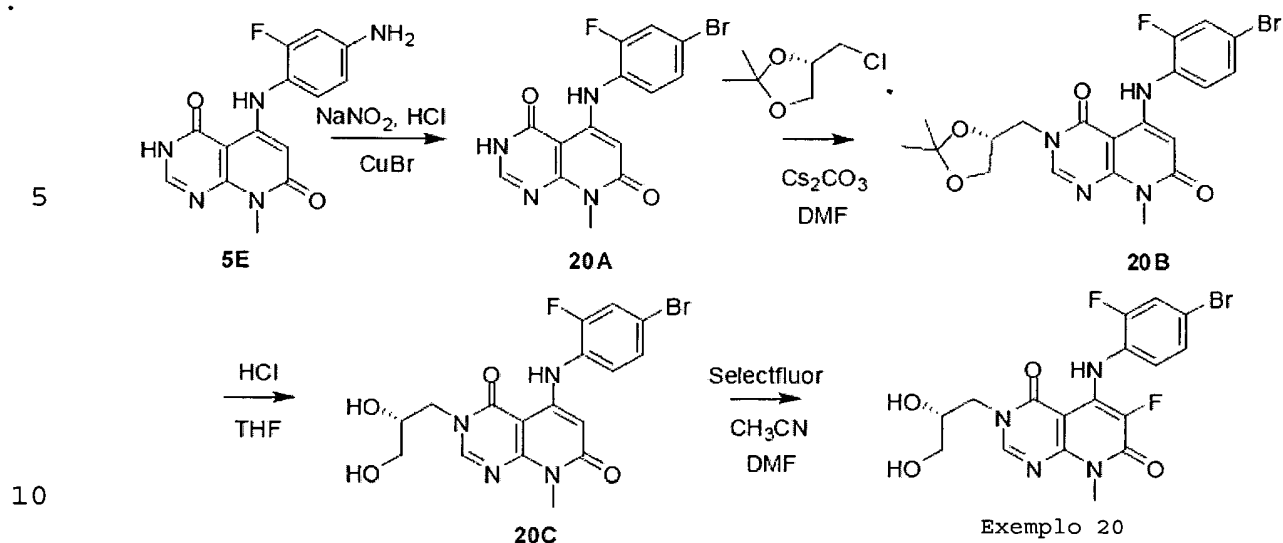


A uma solução de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (exemplo 5) (1,25 g, 2,58 mmol, 1 eq) em DMF (26 mL) foi adicionada uma mistura de Selectfluor (1,187 g, 3,35 mmol, 1,3 eq) em acetonitrila (26 mL). A mistura de reação foi irradiada com microondas a 82°C por 10 minutos e filtrada. O filtrado foi purificado por LC/MS preparatória (30-55% CH_3CN em H_2O) para gerar (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-

metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (exemplo 19) como um sólido quase branco (331 mg, 25% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,32 (dd, $J=13,14$, 3,03 Hz, 1 H) 4,79 (br, s, 1 H) 5,10 (br, s, 1 H) 6,98 (td, $J=8,46$, 5,31 Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=8,46$, 1,14 Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=10,36$, 1,77 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,24 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; encontrado, 505.

Exemplo 20: (*R*)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-

4,7(3H,8H)-diona



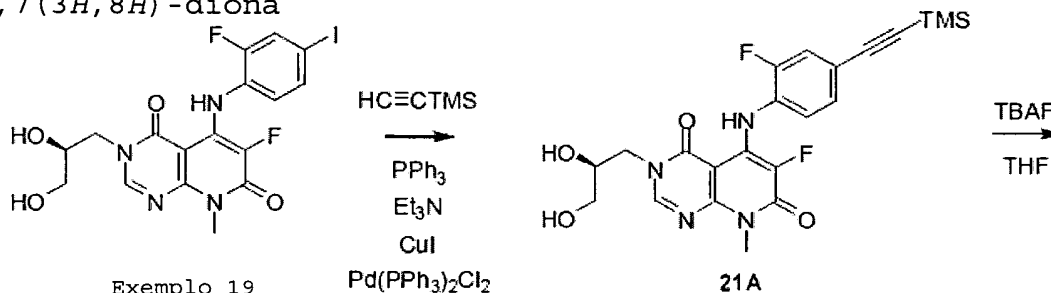
A uma mistura de 5-(4-amino-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **5E** (5 g, 16,6 mmol, 1 eq) em acetonitrila (125 mL) e água (84 mL) foi adicionada uma solução de 1N ácido hidrobrômico (35 mL) a 0°C. Nitrito de sódio (2,29 g, 33,2 mmol, 2 eq) em água (25 mL) foi então adicionado em gotas e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos a 0°C. Brometo de potássio (7,14 g, 50 mmol, 3 eq) em água (16 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida a 90°C por 1 hora. A mistura foi então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi filtrado para gerar o produto sólido desejado **20A** que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc. para C₁₄H₁₀BrFN₄O₂, 365; encontrado, 365.

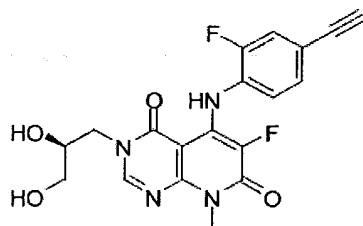
A uma mistura de (R)-5-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **20A** (1,59 g, 4,37 mmol, 1 eq) e iodeto de potássio (50 mg) em DMF (10 mL) foi adicionado carbonato de césio (2,134 g, 6,55 mmol, 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5

minutos. (*S*)-4-(Clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,8 mL, 13,1 mmol, 3 eq) foi então adicionado e a mistura de reação foi irradiada com microondas a 140°C por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi purificado por LC/MS preparatória (40-90% CH₃CN em H₂O). O resíduo (20B) foi tratado com 2:1 THF:HCl (1N) em temperatura ambiente de um dia para o outro para gerar o produto desejado 20C. [M+H] calc. para C₁₇H₁₆BrFN₄O₄, 439; encontrado, 439.

Exemplo 20 foi preparado como um sólido quase branco com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com a síntese do Exemplo 19, exceto por (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona 20C ter sido usada em vez de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,57 (d, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,76 (dd, *J*=13,52, 8,97 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 4,38 (dd, *J*=13,64, 3,03 Hz, 1 H) 7,09 (td, *J*=8,65, 4,67 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=10,23, 1,64 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=10,36, 2,27 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₄, 457; encontrado, 457.

Exemplo 21: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona





Exemplo 21

5

A uma mistura de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona (exemplo 19) (42 mg, 0,08 mmol, 1 eq), trifenilfosfino (1 mg, 0,003 mmol, 0,04 eq), trietilamina (0,017 mL, 0,12 mmol, 1,5 eq) e diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) (3 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq) em THF (3 mL) foi adicionado etiniltrimetilsilano (0,018 mL, 0,12 mmol, 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Quantidade catalítica de iodeto de cobre (I) foi então adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com 1:9 MeOH:DCM para gerar o produto desejado **21A**. [M+H] calc. para C₂₂H₂₄F₂N₄O₄Si, 475; encontrado, 475.

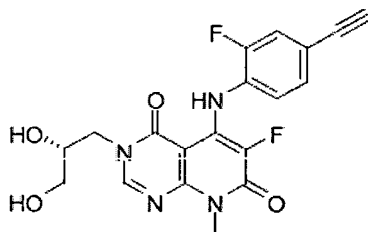
20

A uma mistura de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-((trimetilsilil)etinil)fenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona **21A** em THF (3 mL) foi adicionada 1M de solução de TBAF (0,14 mL, 0,14 mmol, 1,75 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com 2:8 MeOH:DCM para gerar o produto desejado (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona

30

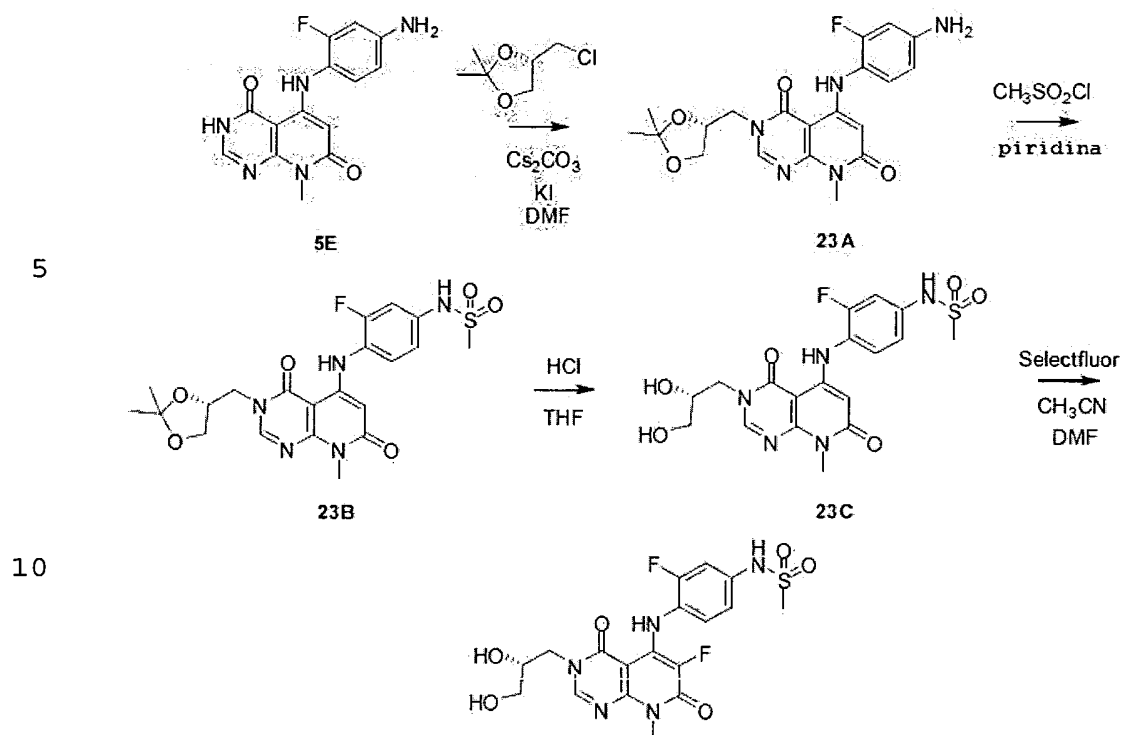
(exemplo 21) como um sólido quase branco (10 mg, 30% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,54 (s, 1 H) 3,60 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 4,41 (dd, $J=13,52$, 2,91 Hz, 1 H) 7,11 (td, $J=8,15$, 5,68 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$, 403; encontrado, 403.

Exemplo 22: (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona



Exemplo 22 foi preparado como um sólido quase branco com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com o exemplo 21, exceto por (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona ter sido usada em vez de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,37 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 4,84 (t, $J=5,56$ Hz, 1 H) 5,14 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 1 H) 7,29 (dd, $J=8,59$, 1,26 Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J=11,49$, 1,64 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,34 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$, 403; encontrado, 403.

Exemplo 23: (*R*)-*N*-(4-(3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorfenil)metanosulfonamida



Exemplo 23

Composto **23A** foi preparado com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com a síntese do composto **20B** exceto por 5-(4-amino-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (**5E**) ter sido usada em vez de 5-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (**20A**). [M+H] calc. para $C_{20}H_{22}FN_5O_4$ 416; encontrado, 416.

Uma mistura de (R)-5-(4-amino-2-fluorfenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **23A** (77 mg, 0,19 mmol, 1 eq) e piridina (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, cloreto de metanossulfonila (0,021 mL, 0,19 mmol, 1,45 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por LC/MS preparatória (30-55% CH_3CN em H_2O) para gerar o produto desejado **23B** (62 mg, 68% de rendimento). [M+H]

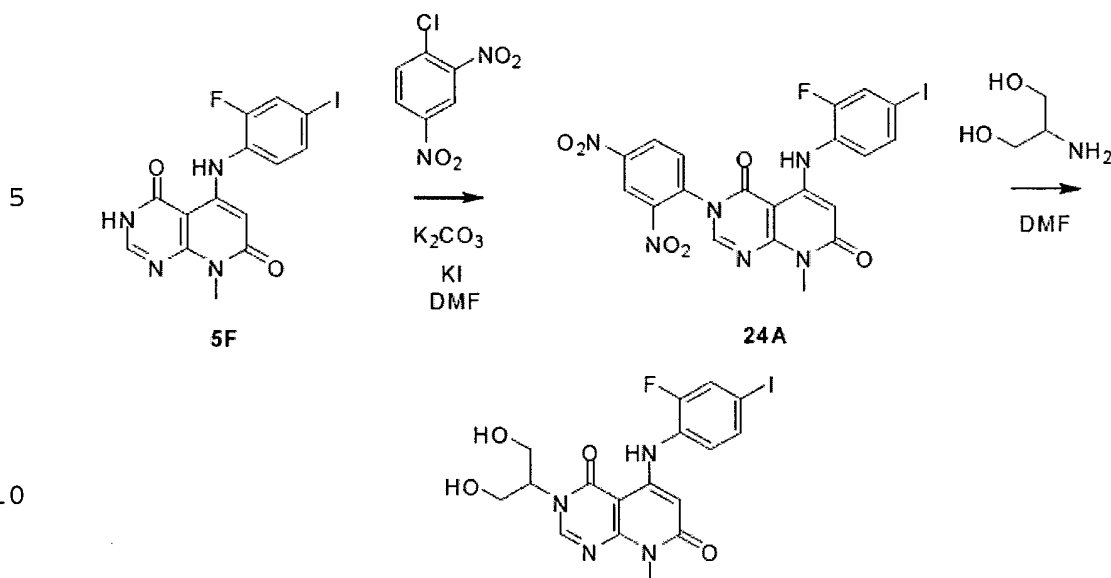
calc. para $C_{21}H_{24}FN_5O_6S$, 494; encontrado, 494.

Composto **23C** foi preparado com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com a síntese do composto **20C**, exceto por (R)-N-(4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorfenil)metanossulfonamida (**23B**) ter sido usada em vez de (R)-5-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (**20B**) [M+H] calc. para $C_{18}H_{20}FN_5O_6S$, 454; encontrado, 454.

(R)-N-(4-(3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorfenil)metanossulfonamida (exemplo 23) foi preparada como um sólido quase branco com o uso de um procedimento análogo àquele descrito junto com a síntese do exemplo 19, exceto por (R)-N-(4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorfenil)metanosulfonamida (**23C**) ter sido usada em vez de (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,04 (s, 3 H) 3,45 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H) 3,48 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 4,32 (dd, $J=13,01, 2,65$ Hz, 1 H) 6,99 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=12,38, 2,27$ Hz, 1 H) 7,22 (td, $J=8,97, 4,55$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 10,20 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{19}F_2N_5O_6S$, 472; encontrado, 472.

Exemplo 24: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-

diona



Exemplo 24

A uma mistura de 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **5F** (41 mg, 0,1 mmol, 1 eq) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em DMF (1 mL) foi adicionado carbonato de potássio (21 mg, 0,15 mmol, 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. 1-Cloro-2,4-dinitrobenzeno (22 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) foi então

20 adicionado e a mistura de reação foi irradiada com microondas a 80°C por 30 minutos e então a 100°C por 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi purificado por LC/MS preparatória (50-75% CH₃CN em H₂O) para gerar 3-(2,4-dinitrofenil)-5-(2-flúor-4-

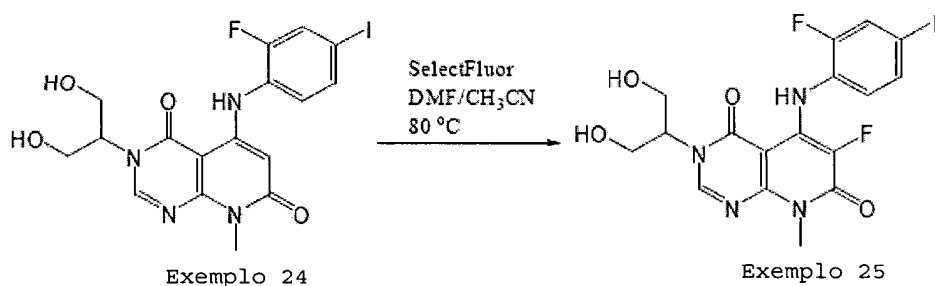
25 iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona composto **24A** como um sólido amarelo (18 mg, 31% de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,09 (s, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,52 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,75 (dd, J=8,46, 2,65

30 Hz, 1 H) 9,12 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H). [M+H]

calc. para $C_{20}H_{12}FIN_6O_6$, 579; encontrado, 579.

A uma mistura de 3-(2,4-dinitrofenil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **24A** (18 mg, 0,03 mmol, 1 eq) em DMF (0,3 mL) foi adicionado 2-aminopropano-1,3-diol (29 mg, 0,3 mmol, 10 eq). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por LC/MS preparatória (30-55% CH_3CN em H_2O) para gerar 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona **Exemplo 24** como um sólido quase branco (10 mg, 66% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,65 (s, 3 H) 3,87 - 3,95 (m, 2 H) 4,04 (dd, $J=11,87$, 7,07 Hz, 2 H) 4,88 - 4,90 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 7,29 (t, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 8,50 (s, 1 H). $[M+H]$ calc. para $C_{17}H_{16}FIN_4O_4$, 487; encontrado, 487.

Exemplo 25: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

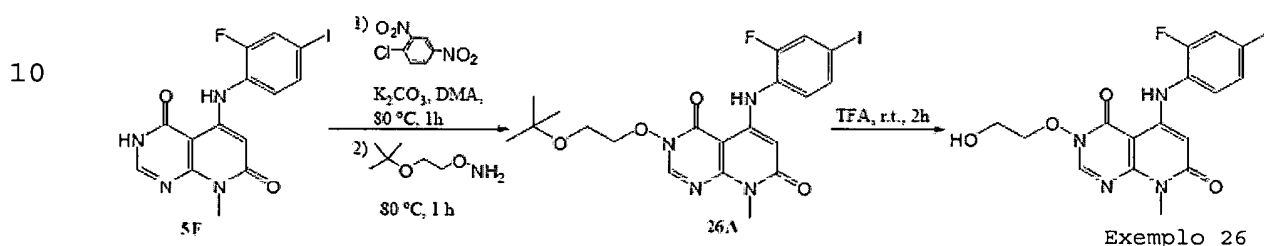


25 **Exemplo 24** (65 mg, 0,13 mmol) foi agitado em DMF (0,25 mL) a 80°C. Uma solução diluída de Selectfluor® (52 mg, 0,15 mmol) em DMF/ CH_3CN (1:2, 0,75 mL) foi adicionada em gotas, e a reação agitada por 10 minutos. Purificação por HPLC prep. gerou 20,1 mg (30%) do composto de título como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm

30

10,40 (br, s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,42- 7,57 (m, 2 H) 6,96 (td, $J=8,72$, 5,05 Hz, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 4,03 (dd, $J=12,00$, 7,20 Hz, 2 H) 3,90 (dd, $J=12,00$, 4,80 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H). MS (ES) $[m+H]$ calc. para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; encontrado 505.

Exemplo 26: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

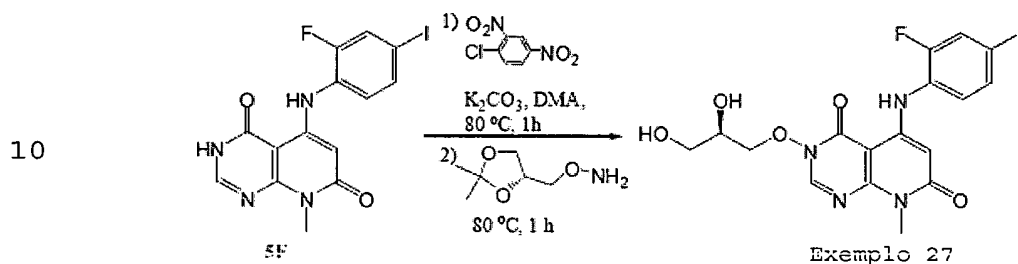


3-(2-*tert*-Butoxi-etoxi)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (composto 26A): Composto 5F (250 mg, 0,61 mmol), carbonato de potássio (209 mg, 1,51 mmol) e 1-cloro-2,4-dinitronbenzeno (307 mg, 1,51 mmol) foram agitados em DMA a 80°C por 1,5 h. O-(2-*tert*-Butoxi-etil)-hidroxilamina foi adicionada em temperatura ambiente e a reação foi agitada por 1 h a 80°C. Purificação por HPLC prep. gerou 43 mg (12%) do composto de título como um sólido quase branco. MS (ES) $[m+H]$ calc. para $C_{20}H_{22}FIN_4O_4$, 529; encontrado 529.

5-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-3-(2-hidroxi-etoxi)-8-metil-3H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-4,7-diona (Exemplo 26): Composto 26A (43 mg, 0,081 mmol) foi dissolvida em TFA (0,8 mL) e agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Purificação por HPLC prep. gerou 10,8 mg (29 %) do composto de título como um sólido quase branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,92 (s, 1 H) 7,80 (dd, $J=10,11$, 2,02 Hz, 1

H) 7,62 (dd, $J=8,59$, 1,26 Hz, 1 H) 7,36 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 4,99 (br, s, 1 H) 4,29 - 4,38 (m, 2 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H). MS (ES) $[m+H]$ calc. para $C_{16}H_{14}FIN_4O_4$, 473; encontrado 473.

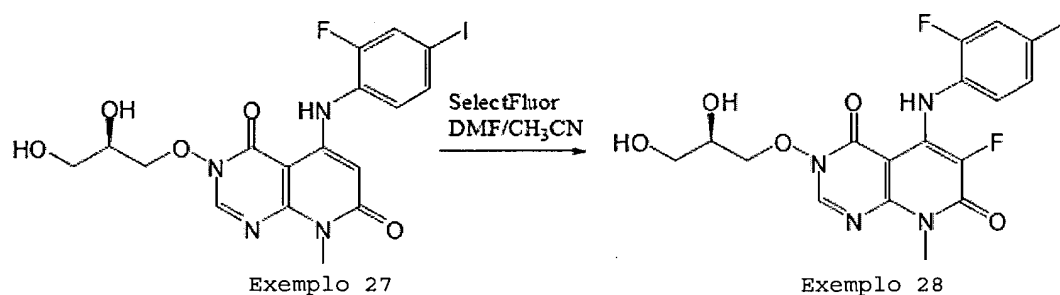
5 **Exemplo 27:** (R)-3-(2,3-Dihidroxipropoxi)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



Composto **5F** (1,31 g, 3,17 mmol), carbonato de potássio (1,1 g, 7,92 mmol) e 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (1,60 g, 7,92 mmol) foram agitados em DMA a 80°C por 2 horas. (R)-O-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (4,66 g, 31,7 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente e a reação foi agitada por 1 hora a 80°C. Purificação por HPLC prep. gerou 210 mg (13%) do composto de título como um sólido amarelo claro (Desproteção ocorreu enquanto da concentração das frações de purificação que contêm 0,5% de TFA). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,18 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 7,81 (dd, $J=10,11$, 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, $J=7,58$, 1,01 Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 4,39 (dd, $J=10,74$, 3,16 Hz, 1 H) 4,21 (dd, $J=10,61$, 7,33 Hz, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,42-3,46 (m, 2H). MS (ES) $[m+H]$ calc. para $C_{17}H_{16}FIN_4O_5$, 503; encontrado 503.

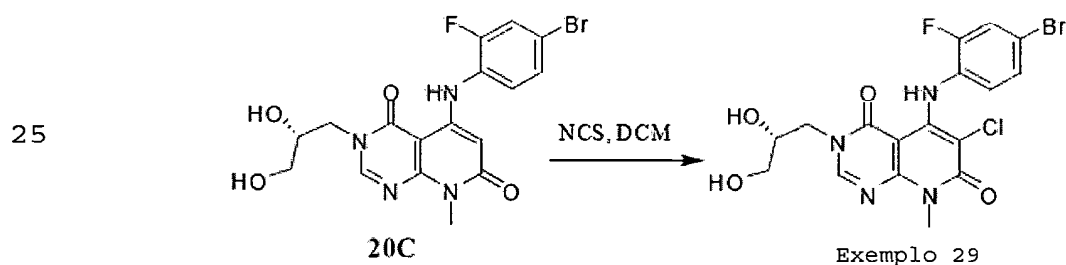
25 **Exemplo 28:** (R)-3-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

30



Exemplo 27 (110 mg, 0,22 mmol) foi agitado em DMF (0,5 mL) em temperatura ambiente. Uma solução diluída de Selectfluor® (86 mg, 0,24 mmol) em DMF/CH₃CN (1:2, 1,5 mL) foi adicionada em gotas em temperatura ambiente, e a reação agitada por 15 minutos. Purificação por HPLC prep. gerou 78 mg (34%) do composto de título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,00 (td, *J*=8,65, 5,18 Hz, 1 H) 5,12 (br, s., 1 H) 4,74 (br, s., 1 H) 4,39 (dd, *J*=10,36, 2,78 Hz, 1 H) 4,20 (dd, *J*=10,48, 7,20 Hz, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H). MS (ES) [*m*+*H*] calc. para C₁₇H₁₅F₂IN₄O₅, 521; encontrado 521.

20 **Exemplo 29:** (R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona

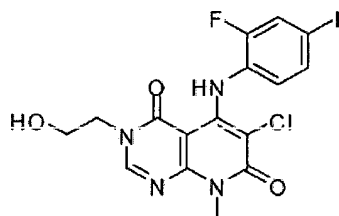


Composto 20C (60 mg, 0,136 mmol) foi dissolvido em 2 mL DCM. NCS (22 mg, 0,165 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro.

30

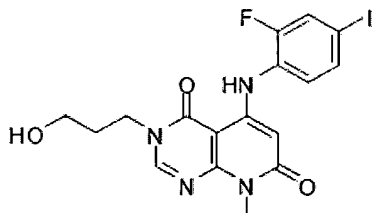
Exemplo 29 (35,3 mg, 54%) foi isolado por separação de HPLC preparatória. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 4,51 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 3,88 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H) 3,68 (d, J = 4 Hz, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_4$, 475; encontrado, 475.

Exemplo 30: 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do Exemplo 29 com o uso de exemplo 2 como material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 6,75 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,11 (t, J = 5,04 Hz, 2 H) 4,00 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 491; encontrado, 491.

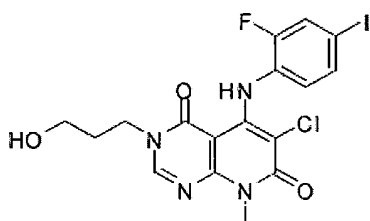
Exemplo 31: 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 2 com o uso de 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano como o material de

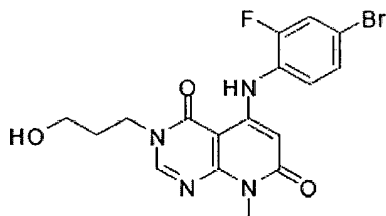
iniciação em vez do composto **2B**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 7,25 (t, $J = 8,08$ Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,19 (t, $J = 5,04$ Hz, 2 H) 3,70 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 2,05 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 471; encontrado, 471.

Exemplo 32: 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 29 com o uso de exemplo 31 como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1 H) 7,44 (m, 2 H) 6,74 (t, $J = 8,36$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J = 6,56$ Hz, 2 H) 3,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,04 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 505; encontrado, 505.

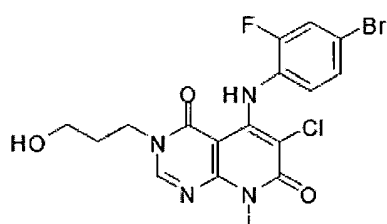
Exemplo 33: 5-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 2 com o uso de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-piran como o material de iniciação em vez do composto **2B**, e 4-bromo-2-fluoroanilina

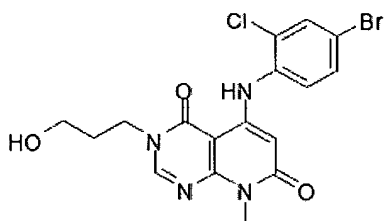
em vez de 2-flúor-4-iodoanilina para a etapa de deslocamento de tosilato. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1 H) 7,42 (m, 3 H) 5,70 (s, 1 H) 4,15 (t, $J = 6,84$ Hz, 2 H) 3,63 (m, 5 H) 2,00 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_3$, 423; encontrado, 423.

Exemplo 34: 5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 29 com o uso de exemplo 33 como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 6,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,70 (t, $J = 6,04$ Hz, 2 H) 2,04 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_3$, 459; encontrado, 459.

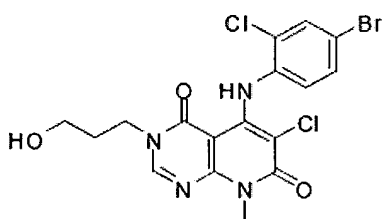
Exemplo 35: 5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 2 com o uso de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano como o material de iniciação em vez do composto 2B, e 4-bromo-2-cloroanilina

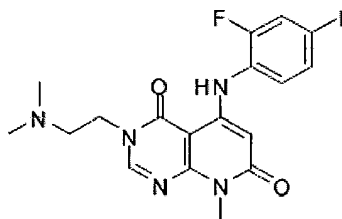
em vez de 2-flúor-4-iodoanilina para a etapa de deslocamento de tosilato. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 4,15 (t, $J=6,84$ Hz, 2 H) 3,63 (m, 5 H) 2,00 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{O}_3$, 441; encontrado, 441.

Exemplo 36: 5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 29 com o uso do exemplo 35 como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 6,79 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 4,20 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,70 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 2,05 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 475; encontrado, 475.

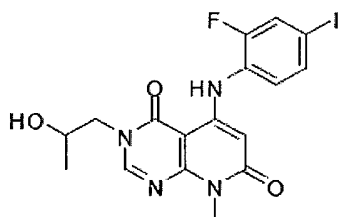
Exemplo 37: 3-(2-(Dimetilamino)etil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do composto 5G com o uso de composto 5F e 2-bromo-*N,N*-dimetiletanamina hidrobrometo como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,57

(s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,33 (t, $J = 8,36$ Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,51 (t, $J = 4,0$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H) 3,09 (s, 6 H). $[M+H]$ calc. para $C_{18}H_{19}FIN_5O_2$, 484; encontrado, 484.

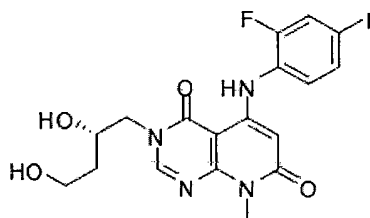
5 **Exemplo 38:** 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxi-
propil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
diona



10

O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do composto 5G com o uso de composto 5F e 1-bromopropan-2-ol como o material de
15 iniciação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,24 (t, $J = 8,84$ Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 4,25 (m, 1 H) 3,57 (m, 4 H), 1,35 (d, $J = 6,32$ Hz, 3 H). $[M+H]$ calc. para $C_{17}H_{16}FIN_4O_3$, 471; encontrado, 471.

Exemplo 39: (S)-3-(2,4-Dihidroxibutil)-5-(2-flúor-4-
20 iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-
diona

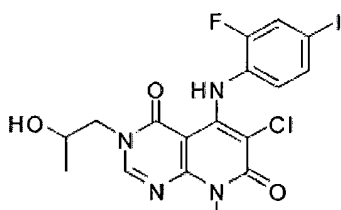


25

O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 2 com o uso de (S)-4-(bromometil)-2-fenil-1,3-dioxano como o material de
iniciação em vez do composto 2B. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ
30 8,44 (s, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,33 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 5,79

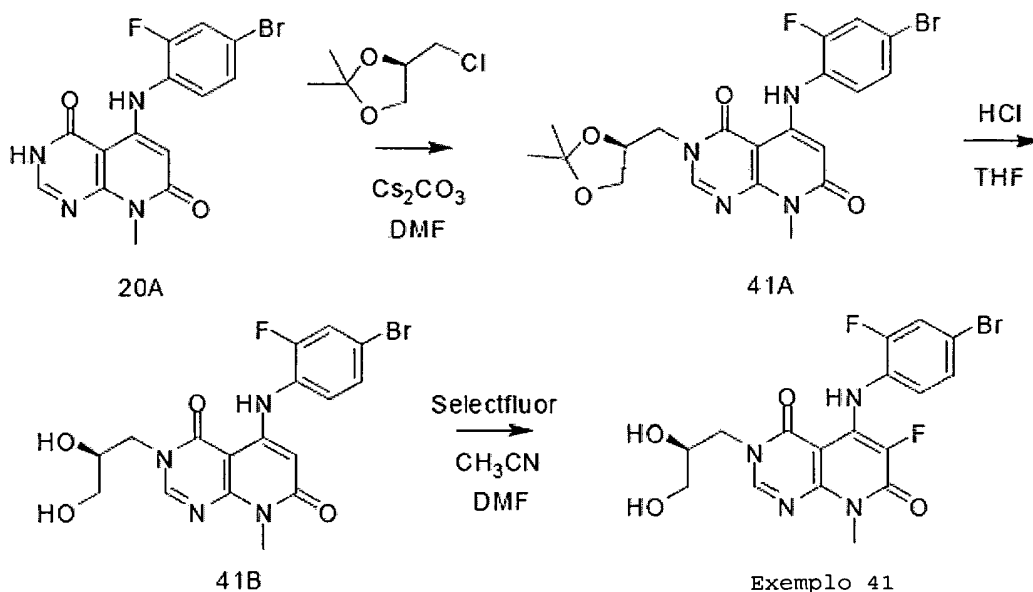
(s, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 4,11 (m, 1 H) 3,80 (m, 3 H) 3,68 (s, 3 H), 1,83 (m, 2 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; encontrado, 501.

Exemplo 40: 6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo 29 com o uso de exemplo 38 como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 6,92 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 4,15 (m, 1 H) 3,81 (m, 4 H), 1,32 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}ClFIN_4O_3$, 505; encontrado, 505.

Exemplo 41: (S)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

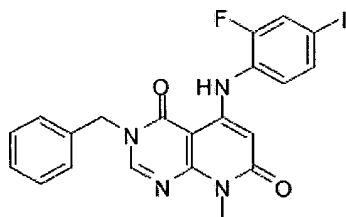


Composto **20A** (1g, 2,73 mmol), (*R*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (2 g, 13,3 mmol), Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,43 mmol) e KI (0,45 g, 2,73 mmol) foram misturados em 10 mL de DMF e aquecidos em microondas a 120°C por 2 h. A mistura de
 5 reação bruta foi filtrada para remover Cs₂CO₃ e o solvente removido sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia flash para produzir composto **41A** (200 mg, 15%). [M+H] calc. para C₂₀H₂₀BrFN₄O₄, 479; encontrado, 479.

Composto **41A** (100 mg, 0,21 mmol) foi tratado com 2:1
 10 THF:HCl (1N) em temperatura ambiente de um dia para o outro para produzir composto **41B**. Composto **41B** (43 mg, 47%) foi isolado por separação de HPLC preparatória. [M+H] calc. para C₁₇H₁₆BrFN₄O₄, 439; encontrado, 439.

Composto **41B** (43 mg, 0,098 mmol), Selectfluor (31,5
 15 mg, 0,089 mmol) foram misturados em 1 mL DMF e 1 mL CH₃CN. A mistura foi aquecida a 80°C por 10 minutos. Exemplo 41 (10 mg, 22,3%) foi obtido por purificação de HPLC preparatória. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,39 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H)
 20 4,39 (m, 1 H) 3,96 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H) 3,60 (d, J = 4 Hz, 2 H). [M+H] calc. para C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₄, 457; encontrado, 457.

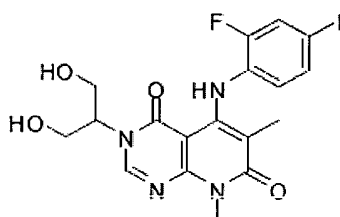
Exemplo 42: 3-Benzil-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo
 30 procedimento para a síntese do composto **2G** com o uso de

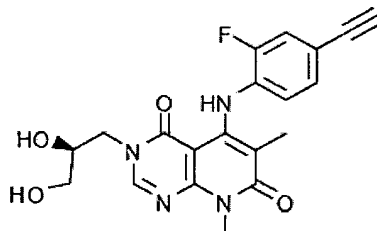
composto **5C** em vez de composto **2F** como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 7,37 (m, 6 H) 5,72 (s, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_2$, 503; encontrado, 503.

Exemplo 43: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona



O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo **24** com o uso de exemplo **12** como o material de iniciação em vez do composto **5F**. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1 H) 7,52 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1 H) 7,43 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1 H) 6,60 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1 H) 4,0 (m, 3 H) 3,91 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 1,7 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 501; encontrado, 501.

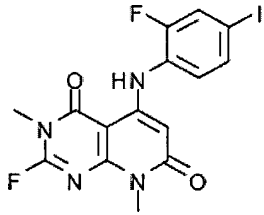
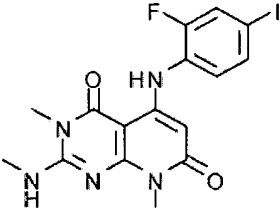
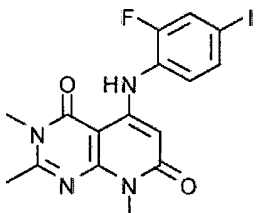
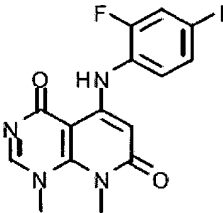
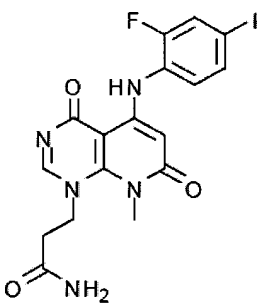
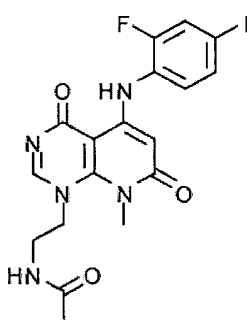
Exemplo 44: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

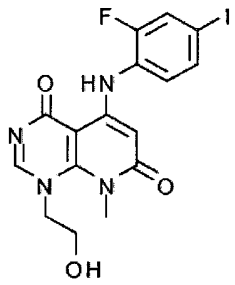
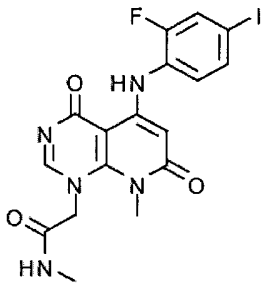
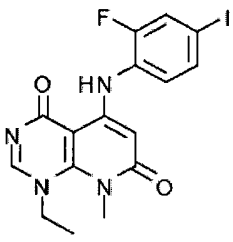
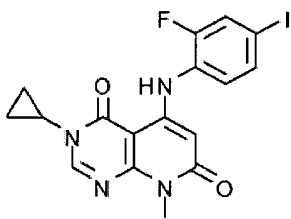
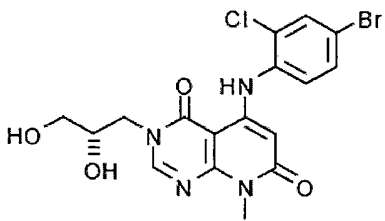
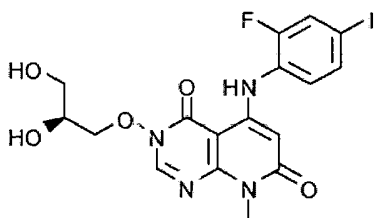


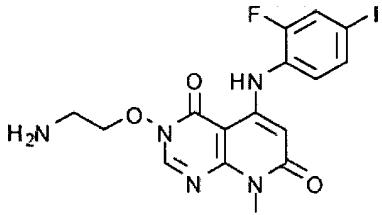
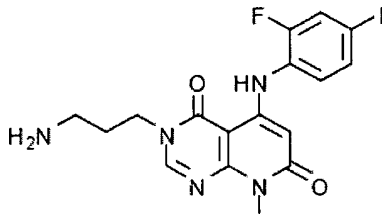
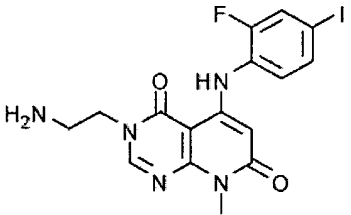
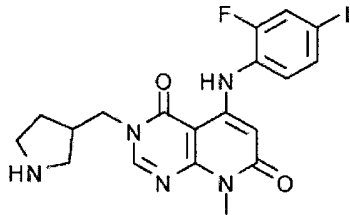
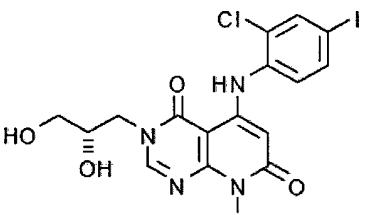
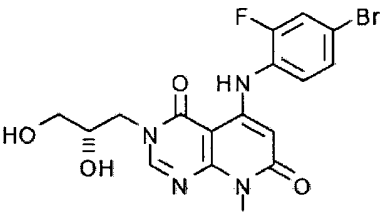
O composto de título foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a síntese do exemplo **16** com o uso de exemplo **13** como o material de iniciação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,79 (s, 3 H) 3,11 (s, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 3

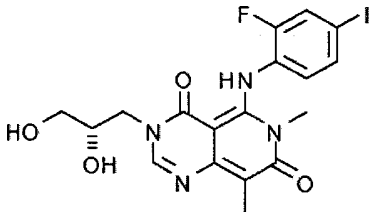
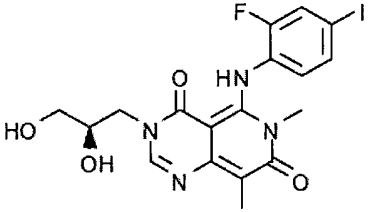
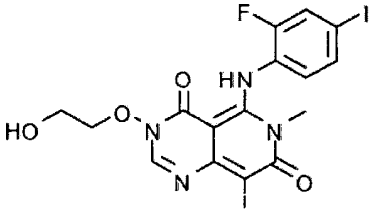
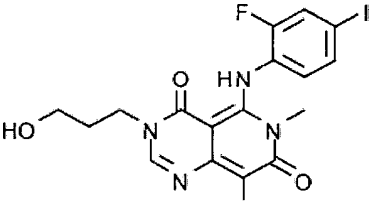
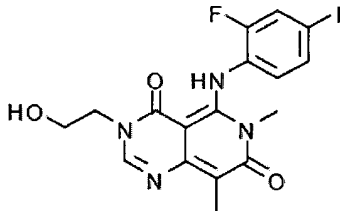
H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,30 (dd, $J=14,15$, 3,79 Hz, 1 H) 6,67 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,19 (dd, $J=8,21$, 0,88 Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H)
 [M+H] calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4$, 399; encontrado, 399

- 5 Além dos compostos apresentados anteriormente, os esquemas de reação acima, e variações destes, podem ser usados para a preparação dos seguintes:

 2-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona	 5-(2-flúor-4-iodofenil amino)-3,8-dimetil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona
 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-2,3,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona	 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(1H,8H)-diona
 3-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-2-il)propanamida	 N-(2-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-2-il)etil)acetamida

dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H)-il)propanamida	dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H)-il)etil)acetamida
 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-(2-hidroxietyl)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(1H,8H)-diona	 2-(5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-1(4H)-il)-N-metilacetamida
 1-etil-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(1H,8H)-diona	 3-ciclopropil-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona
 (S)-5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona	 (S)-3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

4,7 (3H,8H) -diona	
 3-(2-aminoetoxi) -5-(2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona	 3-(3-aminopropil) -5-(2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona
 3-(2-aminoetil) -5-(2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona	 5-(2-flúor-4-iodofenilamino) -8-metil-3-(pirrolidin-3-ilmetil)pirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona
 (S) -5-(2-cloro-4-iodofenilamino) -3-(2,3-dihidroxipropil) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona	 (S) -5-(4-bromo-2-fluorfenilamino) -3-(2,3-dihidroxipropil) -8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H,8H) -diona

 (S)-3-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona	 (R)-3-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona
 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona	 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona
 5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-4,7(3H,6H)-diona	

Testes biológicos

A atividade de compostos como inibidores de MEK pode ser testada *in vitro*, *in vivo* ou em uma linhagem de células. Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser testados quanto à atividade contra uma ou mais MEKs. Serão apresentados abaixo ensaios para atividade contra MEK1 e ERK1.

MEK1, MEK2 e ERK1 purificadas podem ser obtidas da forma a seguir.

Para MEK1, DNA que codifica os resíduos 2-393 (del aa 32-51, S218E/S222D) da sequência de comprimento total da
5 enzima humana pode ser amplificado por PCR e clonado nos
sítios BamHI/XbaI de pFastbac (Invitrogen), que incorpora
um tag de 6-histidina no terminal N. A eliminação dos
resíduos 32-51, e as duas mutações, S218E e S222D, podem
ser obtidas por PCR de mudança rápida. O ID. DE SEQ. N°: 1
10 corresponde aos resíduos 2-393, com eliminação dos resíduos
32-51 e mutações S218E/S222D, e com o tag de 6-histidina no
terminal N. O ID. DE SEQ. N°: 2 é a sequência de DNA que
foi usada para codificar o ID. DE SEQ. N°: 1.

Para MEK2, o DNA que codifica os resíduos 1-400
15 (S222E/S226D) da sequência de comprimento total da enzima
humana pode ser amplificado por PCR e clonado em pFastbac
(Invitrogen), que incorpora um tag de 6-histidina no
terminal N. As duas mutações, S222E e S226D, podem ser
obtidas por PCR de mudança rápida. O ID. DE SEQ. N°: 3
20 corresponde aos resíduos 1-400 com mutações S222E/S226D, e
com o tag de 6-histidina no terminal N, e o ID. DE SEQ. N°:
4 é a sequência de DNA que foi usada para codificar o ID.
DE SEQ. N°: 3.

Para ERK1, o DNA que codifica os resíduos 1-379 da
25 sequência de comprimento total da enzima humana pode ser
amplificado por PCR e clonado nos sítios SmaI/SalI de
pGEX-6p-3 (GE Healthcare), que incorpora um tag de GST no
terminal N. O ID. DE SEQ. N°: 5 corresponde aos resíduos 1-
379 com o tag de GST no terminal N. O ID. DE SEQ. N°: 6 é a
30 sequência de DNA que foi usada para codificar o ID. DE SEQ.

Nº: 5.

Pode ser gerado baculovírus recombinante que incorpora as construções de MEK1 e MEK2 por transposição usando o sistema "Bac-to-Bac" (Invitrogen). Estoques virais de alta
5 titulação podem ser gerados por infecção de células de *Spodoptera frugiperda* Sf9; a expressão de proteína recombinante pode ser realizada por infecção de *Spodoptera frugiperda* Sf9 (Invitrogen) em biorreatores Wave de 5 litros (Wave Biotech).

10 A proteína recombinante pode ser isolada de extratos celulares por passagem sobre resina ProBond (Invitrogen). Extratos parcialmente purificados de toda a MEK1 podem então ser ainda purificados por cromatografia líquida de alta pressão sobre uma resina de filtração em gel SEC2000.
15 A pureza de proteínas MEK1 e MEK2 pode ser determinada em gel de desnaturação de SDS-PAGE. MEK1 e MEK2 purificadas podem então ser concentradas até uma concentração final de 3,4 mg/ml e 5,4 mg/ml, respectivamente. As proteínas podem ser armazenadas a -78°C em um tampão contendo TRIS-HCl 50
20 mM, pH 7,6, NaCl 250 mM, EDTA 0,1 mM e TCEP 0,125 mM ou a -20°C na presença de glicerol (concentração final de glicerol a 50%).

A proteína recombinante que incorpora as construções de ERK1 pode ser gerada por transformação do vetor de
25 expressão em uma *E. coli* cepa HD5α (Invitrogen). Para expressar a proteína ERK1, a cepa de *E. coli* transformada pode ser cultivada a 37°C até OD_{0,6}, e depois induzida por adição de IPTG até uma concentração final de 0,5 mM, e continuação para cultivar a célula de um dia para o outro a
30 25°C.

A proteína ERK1 recombinante pode ser isolada de extratos celulares por passagem sobre Glutathione (Amersham). Os extratos parcialmente purificados de ERK1 podem então ser ainda purificados por cromatografia líquida de alta pressão sobre uma resina de filtração em gel BioSep SEC3000. A pureza da proteína ERK1 pode ser determinada em gel de desnaturação de SDS-PAGE. ERK1 purificada pode então ser concentrada até uma concentração final de 1,9 mg/ml. As proteínas podem ser armazenadas a -78°C em um tampão contendo TRIS-HCl 25 mM pH, 7,6, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM e TCEP 0,25 mM ou a -20°C na presença de glicerol (concentração final de glicerol a 50%).

Deve-se observar que vários outros sistemas de expressão e hospedeiros também são adequados à expressão de MEK1 e ERK1, como seria facilmente percebido por aqueles habilitados na técnica.

As propriedades inibidoras de compostos em relação à MEK1 ou MEK2 podem ser determinadas com o uso de um formato de placa negra de 384 poços sob as seguintes condições: HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij35 0,01%, MEK1 1 nM ou MEK2 4 nM, ERK1 25 nM, ATP 400 µM, IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH 500 nM (FI-Erktide) e DMSO 1%. O produto de reação é determinado quantitativamente por polarização fluorescente com o uso de glóbulos progressivos IMAP de Molecular Devices.

A reação do ensaio pode ser iniciada da seguinte forma: 2 µl da mistura de FI-Erktide 1,5 µM e ERK 75 nM com 2 µl de inibidor (diluições seriadas de 2 vezes para 11 pontos de dados para cada inibidor) contendo DMSO 3% foram adicionados a cada poço da placa, seguidos pela adição de 2

5 μl da mistura de MEK1 3 nM ou MEK2 12 nM e ATP 1.200 μM
 para iniciar a reação (a concentração final de enzima foi
 de 1 nM para MEK1 ou 4 nM para MEK2). A mistura de reação
 pode então ser incubada em temperatura ambiente por 22 min,
 e extinta e desenvolvida por adição de 20 μl de uma
 diluição 1:200 de glóbulos progressivos IMAP (Molecular
 Devices) em tampão A 80%, tampão B 20% e Tween 20 0,003%. A
 polarização por fluorescência das misturas de reação
 resultantes pode ser medida após uma incubação de 1 hora em
 10 temperatura ambiente.

Os valores de IC_{50} podem ser calculados por ajuste da
 curva não linear das concentrações de composto e do sinal
 de polarização por fluorescência à equação-padrão de IC_{50} .
 Os valores de IC_{50} para compostos selecionados são
 15 apresentados na Tabela 1.

TABELA 1: IC_{50} de compostos exemplificados contra MEK1

Exemplo	IC_{50} (MEK1, nM)
1	≥ 16
2	5 - 15
3	≥ 16
4	5 - 15
5	5 - 15
6	≤ 5
7	≤ 5
8	≤ 5
9	≥ 16
10	≥ 16
11	≥ 16
13	≤ 5
14	≤ 5

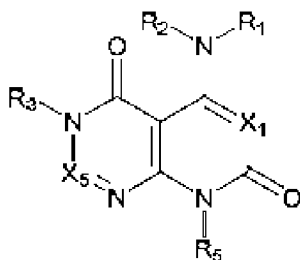
Exemplo	IC ₅₀ (MEK1, nM)
15	≥ 16
16	5 - 15
17	5 - 15
18	≤ 5
19	≤ 5
20	≥ 16
21	5 - 15
22	≤ 5
23	≥ 16
24	5 - 15
25	≤ 5
26	5 - 15
27	5 - 15
28	≤ 5
29	5 - 15
30	≤ 5
31	≤ 5
32	≤ 5
33	≥ 16
34	5 - 15
35	≥ 16
36	≥ 16
37	≥ 16
38	≥ 16
39	≥ 16
40	5 - 15
41	5 - 15
42	≥ 16

Exemplo	IC ₅₀ (MEK1, nM)
43	5 - 15
44	5 - 15

Ficará evidente para aqueles habilitados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas nos compostos, composições, kits e métodos da presente invenção, sem se afastar do espírito ou do escopo da invenção. Dessa forma, deseja-se que a presente invenção englobe as modificações e variações desta invenção, desde que elas estejam incluídas no escopo das reivindicações em anexo e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a fórmula:



ou um, sal farmaceuticamente aceitável desse, em que:

X₁ é CR₆;

X₅ é CH

R₁ é fenil que é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, bromo, iodo, ciano e etinil;

R₂ é hidrogênio;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, (C₁₋₁₀)alcoxi, (C₁₋₁₀)alquil, e hidroxil(C₁₋₁₀)alquil, cada um não substituído ou substituído com um ou mais hidroxil;

R₅ é metil e

R₆ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo e (C₁₋₅)alquil.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X₁ é -C(halo)=.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X₁ é -CH=.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R₆ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, e metil.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste em:

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,8-dimetilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-6-Cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-flúor-4-

iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-3- (2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5 5- (2-Fluorfenilamino)-3- (2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3- (2,3-Dihidroxipropil)-5- (4-etinil-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

10 6-flúor-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-3- (2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3- (2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

15 (S)-3- (2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-5- (4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3- (2,3-dihidroxipropil)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3- (2,3-Dihidroxipropil)-5- (4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

25 (R)-3- (2,3-dihidroxipropil)-5- (4-etinil-2-fluorfenilamino)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-N- (4- (3- (2,3-Dihidroxipropil)-6-flúor-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-

30 3-fluorfenil)metanosulfonamida;

3-(1,3-Dihidroxiopropan-2-il)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

3-(1,3-Dihidroxiopropan-2-il)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-flúor-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

6-Cloro-5-(2-flúor-4-iodofenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5-(4-Bromo-2-fluorfenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona;

5- (4-Bromo-2-clorofenilamino)-3- (3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-diona;

5- (4-Bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3- (3-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-
5 diona;

5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-3- (2-hidroxiopropil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-diona;

(S)-3- (2,4-Dihidroxibutil)-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-
10 diona;

6-Cloro-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-3- (2-hidroxiopropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-
diona;

(S)-5- (4-Bromo-2-fluorfenilamino)-3- (2,3-dihidroxiopropil)-6-flúor-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-
15 4,7 (3H, 8H)-diona;

3- (1,3-Dihidroxiopropan-2-il)-5- (2-flúor-4-iodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7 (3H, 8H)-diona;

(5)-3- (2,3-Dihidroxiopropil)-5- (4-etinil-2-fluorfenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-
4,7 (3H, 8H)-diona e um sal farmaceuticamente aceitável de
qualquer um dos compostos acima mencionados.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1,
25 caracterizado pelo fato de ser 5- (2-fluoro-4-iodofenilamino)-3- (2-hidroxiopropil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidina-4,7 (3H, 8H)-diona ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
30 caracterizado pelo fato de ser (R)-3- (2,3-di-

hidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-8-metilpirido [2,3-d] pirimidina-4,7 (3H, 8H) -diona ou seu sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser 6-cloro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d] pirimidina-4,7(3H,8H)-diona ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e um excipiente farmacêutico.

10. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 caracterizado por ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de distúrbios hiperproliferativos cancerosos; distúrbios hiperproliferativos não cancerosos; pancreatite; doença renal; dor; asma;; aterosclerose; e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

FIGURA 1A

Sequência de proteínas que codifica os resíduos 2-393 de MEK-1 humana com deleção dos resíduos 32-51, mutações S218e e S222D, e um tag de 6-histidina N-terminal [ID. de SEQ N°: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	115	120	125	
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				
Thr	Ile	Gly	Leu	Asn	Gln	Pro	Ser	Thr	Pro	Thr	His	Ala	Ala	Gly	Val
385					390					395					400

Figura 1C

Sequência de DNA que codifica ID de SEQ. N°:1 [ID. de SEQ. N° 2]

atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg	60
tattttcagg gcgccatggg atcccccaag aagaagccga cgcccatcca gctgaacctg	120
gccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggccttt	180
cttaccacaga agcagaaggt gggagaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagtgag	240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtggtgttc aagggtctcc acaagccttc tggcctggtc	300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaacccgcaa tccggaacca gatcataagg	360
gagctgcagg ttctgcatga gtgcaactct ccgtacatcg tgggcttcta tgggtgcgttc	420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcatg gagcacatgg atggagggtc tctggatcaa	480
gtcctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaatttttag 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 cggttgggag gtatcccatc cctcctccag atgccaaagga gctggagctg	840
atgtttgggt gccaggtgga aggagatgcg gctgagaccc caccagggcc aaggaccccc	900
gggaggcccc ttagctcata cggaatggac agccgacctc ccatggcaat ttttgagttg	960
ttggattaca tagtcaacga gcctcctcca aaactgccca gtggagtgtt cagtctggaa	1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgaag	1080
caactcatgg ttcatgcttt tatcaagaga totgatgctg aggaagtgga ttttgaggt	1140
tggctctgct ccaccatcgg ccttaaccag ccagcacac caacccatgc tgetggcgtc	1200
taa	1203

FIGURA 1D

Sequência de proteínas que codifica os resíduos 1-400 de MEK2 humana com mutações S222E e S226D, e um tag de 6-histidina

N-terminal [ID. de SEQ N°: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	

FIGURA 1E

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

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

FIGURA 1F

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

Sequência de DNA que codifica ID. de SEQ. N°: 3 [ID. de SEQ. N° 4]

atgtogtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg	60
tattttcagg gcgccatgga acccatgctg gcccgaggga agccggtgct gccggcgctc	120
accatcaacc ctaccatcgc cgagggccca tccctacca gcgagggcgc ctccgaggca	180
aacctggtgg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca gcagaagaag	240
cggtcggaag cttttctcac ccagaaagcc aaggtcggcg aactcaaaga cgatgaattc	300
gaaaggatct cagagctggg cgcgggcaac ggcgggggtg tcaccaaagt ccagcacaga	360
ccctcgggcc tcatcatggc caggaagctg atccacctg agatcaagcc ggccatccgg	420
aaccagatca tccgcgagct gcaggtcctg cacgaatgca actcgccgta catcgtgggc	480
ttctacgggg cttctacag tgacggggag atcagcattt gcatggaaca catggacggc	540
ggctccctgg accaggtgct gaaagaggcc aagaggattc ccgaggagat cctggggaaa	600
gtcagcatcg cggttctccg gggcttggcg tacctccgag agaagcacca gatcatgcac	660
cgagatgtga agccctccaa catcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac	720
ttcgggggtg gcggccagct catagacgaa atggccaacg acttcgtggg caccgcctcc	780
tacatggctc cggagcgggt gcagggcaca cattactcgg tgcagtcgga catctggagc	840
atgggcctgt ccctggtgga gctggccgct ggaaggtagc ccatcccccc gcccgacgcc	900
aaagagctgg aggccatctt tggccggccc gtggtcgacg gggaagaagg agagcctcac	960
agcatctcgc ctcgccgag gcccccgagg cgccccgtca gcggtcacgg gatggatagc	1020
cggcctgcca tggccatctt tgaactcctg gactatatgt tgaacgagcc acctcctaag	1080

FIGURA 1G

```

ctgcccacg gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttg tcaataaatg cctcatcaag 1140
aaccacagcgg agcgggaggga cctgaagatg ctcacaaaacc acaccttcat caagcgggtcc 1200
gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa ccctgagggt gaaccagccc 1260
ggcacacca cgcgcaccgc cgtgtaa 1287

```

Sequência de proteínas que codifica os resíduos 1-379 de ERK-1 humana com um tag GST N-terminal [ID. de SEQ. N°: 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

```

```

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

```

FIGURA 1H

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

FIGURA 11

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
 565 570 575

FIGURA 1J

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

Sequência de DNA que codifica ID. de SEQ. N°:5 [ID. de SEQ. N° 6]

atgtccccta tactaggtta ttggaaaatt aagggccttg tgcaaccac togacttctt	60
ttggaatata ttgaagaaaa atatgaagag catttgatat agcgcgatga aggtgataaa	120
tggcgaaaca aaaagtttga attgggtttg gagtttccca atcttcotta ttatatgtat	180
ggtgatgtta aatfaacaca gtctatggcc atcaiaagtt atatactga caagcacac	240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcgggtttg	300
gatattagat acggtgttcc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagtt	360
gattttctta gcaagctacc tgaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa	420
acatatatta atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tgttgtatga cgtctctgat	480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa	540
aaacgtattg aagctatccc acaaattgat aagtacttga aatccagcaa gtatatagca	600
tggcctttgc agggctggca agccacgttt ggtggtggcg accatcctcc aaaatcggat	660
ctggaagttc tgttccaggg gccctggga tccccgaatt ccgggatggc ggcgggcgcg	720
gctcaggggg gcggggggcg ggagcccggt agaaccgagg gggtcggccc gggggtccc	780
ggggaggtgg agatggtgaa ggggcagccg ttgcagctgg gccgcgcta cagcgagttg	840
cagtacatcg gcgagggcgc gtacggcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgcaag	900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttcgaacatc agacctactg ccagcgcaag	960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgttcc cgccatgaga atgtcatcgg catccgagac	1020
attctgcggg cgtccaccct ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacctgatg	1080

FIGURA 1K

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
gctaegcget	ggtaccgggc	cccagagatc	atgctgaact	ccaagggcta	taccaagtcc	1380
atcgacatct	ggtctgtggg	ctgcattctg	gctgagatgc	tctctaaccg	gccccatttc	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
gctcaccct	acctggagca	gtactatgac	ccgacggatg	agccagtggc	cgaggagccc	1740
ttcaccttcg	ccatggagct	ggatgacct	cctaaggagc	ggctgaagga	gctcatcttc	1800
caggagacag	cacgcttcca	gccgggagtg	ctggaggccc	cctag		1845

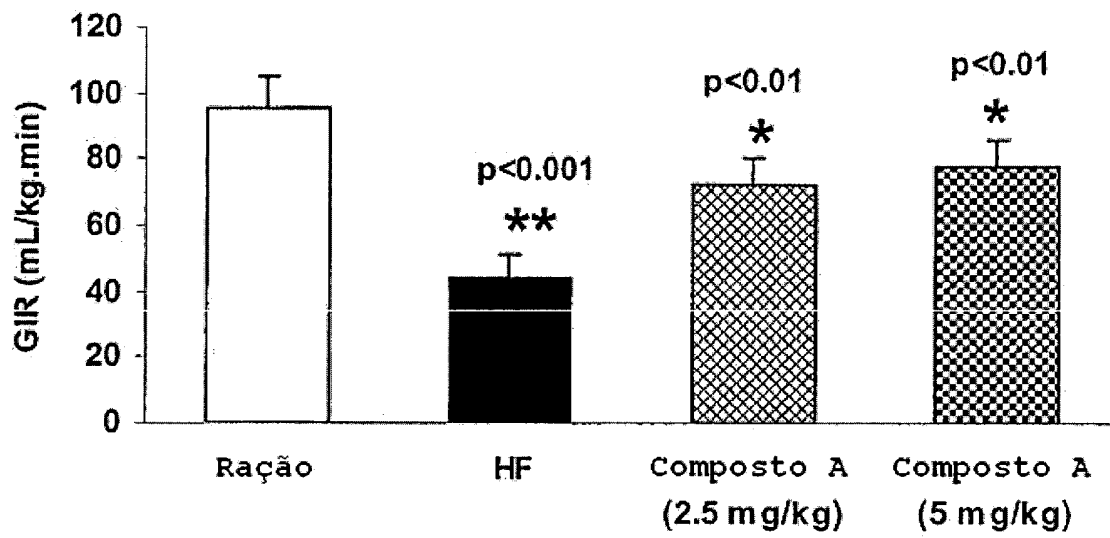


Figura 12