



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2834237 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.09.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.06
(86)	European Application Nr.	13712929.2
(86)	European Filing Date	2013.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.11
(30)	Priority	2012.03.14, IN, KO02882012
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Lupin Limited, Kalpataru Inspire 3rd Floor Off Western Express Highway Santacruz (East), Mumbai 400 055, IN-India
(72)	Inventor	DAVE, Bhavesh, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India BANERJEE, Rakesh, Kumar, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India PHUKAN, Samiron, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India KHOJE, Abhijit, Datta, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India HANGARGE, Rajkumar, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India JADHAV, Jitendra, Sambhaji, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India PALLE, Venkata, P., Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India KAMBOJ, Rajender, Kumar, Lupin Limited (Research Park)46A/ 47A Nande VillageMulshi Taluka, Pune 412 115, IN-India
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR INTELLECTUAL PROPERTY CONSULTANTS AS, Oscars gate 20, 0352 OSLO, Norge

(54) Title **HETEROCYCLYL COMPOUNDS AS MEK INHIBITORS**

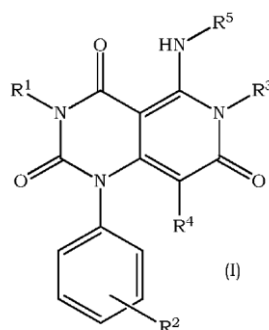
(56) References

Cited: WO-A1-2005/121142

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. En forbindelse med generelle formel I, dens tautomere form, dens stereoisomer, dens farmasøytisk akseptable salt, dens kombinasjoner med
 5 egnet medikament, og dens farmasøytiske sammensetning,



hvor

R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert alkenyl, substituert eller ikke-substituert
 10 alkynyl, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, substituert or ikke-substituert sykloalkenyl, substituert eller ikke-substituert aryl, substituert eller ikke-substituert heteroaryl, and substituert eller ikke-substituert heterosyklyl;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av $-(C(R^c)(R^d))_m-C(=O)-N(R^6)R^7$,
 15 $-C(=O)N(R^8)R^9$ og $-O-(C(R^c)(R^d))_m-C(=O)-N(R^6)R^7$;

R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, og substituert eller ikke-substituert sykloalkyl;

R^4 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, og substituert eller ikke-substituert sykloalkyl;

20 R^5 er substituert eller ikke-substituert aryl, hvor substituentene er valgt fra R^a og R^b ;

R^6 og R^7 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl; eller R^6 og R^7 tatt sammen med
 25 nitrogenet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel;

R^8 og R^9 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen,

- substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, og substituert eller ikke-substituert heterosykyl, eller R^8 og R^9 tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel;
- under den forutsetning at både R^8 og R^9 ikke kan være hydrogen samtidig; og
- 5 når R^8 og R^9 ikke er en del av en heterosykel dannet sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, er minst en av R^8 og R^9 substituert eller ikke-substituert sykloalkyl eller substituert eller ikke-substituert heterosykyl;
- R^a og R^b er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, og haloalkyl;
- R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen,
- 10 hydroksyl, og substituert eller ikke-substituert alkyl; eller R^c og R^d tatt sammen med karbonet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert sykloalkyl;
- m er et heltall valgt fra gruppen bestående av 1, 2, 3, og 4;
- videre hvor:
- 15 når alkylgruppen eller alkenylgruppen er substituert, er alkylgruppen eller alkenyl gruppen substituert med 1 til 4 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, nitro, cyano, perhaloalkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosykyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-OR^{10a}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, -
- 20 $N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$, og $-NH-SO_2-sykloalkyl$;
- når sykloalkylgruppen eller sykloalkenylgruppen er substituert, er sykloalkylgruppen eller sykloalkenylgruppen substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, nitro, cyano, alkyl,
- 25 alkenyl, perhaloalkyl, hydroksyalkyl, aryl, heteroaryl, heterosykyl, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alkyl)R^{10}$, -
- $N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alkyl)R^{10}$, $-NH-SO_2-alkyl$, og $-NH-SO_2-sykloalkyl$;
- 30 når arylgruppen er substituert, er arylgruppen substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, cyano, hydroksy, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosykel, $-O-alkyl$, $-O-perhaloalkyl$, $-N(alkyl)alkyl$, $-N(H)alkyl$, $-NH_2$, $-SO_2-alkyl$, $-SO_2-perhaloalkyl$, $-N(alkyl)C(=O)alkyl$, $-N(H)C(=O)alkyl$, $-C(=O)N(alkyl)alkyl$,

-C(=O)N(H)alkyl, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alkyl)alkyl, -SO₂N(H)alkyl, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alkyl, og -NH-SO₂-sykloalkyl;

når heteroarylgruppen er substituert, er heteroarylgruppen substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, cyano, hydroksey, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosykel, -O-alkyl, O-perhaloalkyl, -N(alkyl)alkyl, -N(H)alkyl, -NH₂, -SO₂-alkyl, -SO₂-perhaloalkyl, -N(alkyl)C(=O)alkyl, -N(H)C(=O)alkyl, -C(=O)N(alkyl)alkyl, -C(=O)N(H)alkyl, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alkyl)alkyl, -SO₂N(H)alkyl, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alkyl, og -NH-SO₂-sykloalkyl;

10 når heterosyklil gruppen er substituert, er heterosyklil gruppen substituert med 1 til 3 substituenten,

når den heterosykliske gruppen er substituert på et ringkarbon til 'heterosykelen', er substituentene uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, cyano, okso, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterosyklil, -OR^{10b}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alkyl)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(alkyl)R¹⁰;

når den heterosykliske gruppen er substituert på et ringnitrogen til 'heterosykelen', er substituentene uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, -SO₂R^{10a}, -C(=O)R^{10a}, C(=O)OR^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alkyl)R¹⁰, -NHSO₂-alkyl og -NH-SO₂-sykloalkyl;

når den heterosykliske gruppen er substituert på et ringsvovel til 'heterosykelen', er svovelet substituert med 1 eller 2 okso grupper;

25 R¹⁰ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl og heterosyklil;

R^{10a} er valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, og heterosyklil; og

R^{10b} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkenyl, perhaloalkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, og heterosyklil.

2. Forbindelse i henhold til krav 1, hvor R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert alkenyl, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, og substituert

eller ikke-substituert heterosyklyl.

3. Forbindelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor R^3 og R^4 er uavhengig substituert eller ikke-substituertalkyl, og/eller hvor R^a og R^b er uavhengig hydrogen eller halogen, og/eller hvor R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituertalkyl, halogen, og hydroksyl; eller R^c og R^d tatt sammen med karbonet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert sykloalkyl ring.
- 10 4. Forbindelse i henhold til hvilke som helst av kravene 1-3, hvor m er 1 eller 2.
5. Forbindelse i henhold til hvilke som helst av kravene 1-4, hvor R^6 og R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl; eller R^6 og R^7 tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet, danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel.
- 20 6. Forbindelsen i henhold til hvilke som helst av kravene 1-5, hvor R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl; eller R^8 og R^9 tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel; under den forutsetning at både R^8 og R^9 ikke samtidig er hydrogen, og når R^8 og R^9 ikke er en del av en heterosykel dannet sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, er minst en av R^8 og R^9 substituert eller ikke-substituert sykloalkyl eller substituert eller ikke-substituert heterosyklyl.
- 25 7. Forbindelsen i henhold til hvilke som helst av kravene 1-6, hvor: R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert alkenyl, og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl; R^3 og R^4 er uavhengig substituert eller ikke-substituert alkyl; R^a og R^b er uavhengig hydrogen eller halogen;
- 30

R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, halogen, og hydroksyl, eller R^c og R^d tatt sammen med karbonet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert sykloalkyl ring;

5 m is 1 eller 2;

R^6 og R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert alkyl, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl, og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl; eller R^6 og R^7 tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel; R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, substituert eller ikke-substituert sykloalkyl og substituert eller ikke-substituert heterosyklyl, eller R^8 og R^9 tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert heterosykel; under den forutsetning at både R^8 og R^9 ikke er hydrogen samtidig, og når R^8 og R^9 ikke er en del av en dannet sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, er minst en av R^8 og R^9 substituert eller ikke-substituert sykloalkyl eller substituert eller ikke-substituert heterosyklyl.

8. Forbindelsen i henhold til hvilke som helst av kravene 1-7, hvor:

20 R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, allyl, difluormetyl, syklopropyl, 3-oxetanyl, $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$, and- $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$;

R^3 og R^4 er metyl;

R^a og R^b er uavhengig hydrogen, fluor eller iod;

25 R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluor, og hydroksyl, eller

R^c og R^d tatt sammen med karbonet til hvilket de er festet danner en substituert eller ikke-substituert syklopropyl;

m is 1 eller 2;

30 R^6 og R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av metyl, syklopropyl, og 3-oxetane; eller R^6 og R^7 tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner enzetidinyll eller 3-hydroksyazetidinyll;

R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, syklopropyl, syklopropyl substituert med $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{OH}$, 3-oxetanyl,

tetrahydrofuran-3-yl, og tetrahydro-2H-pyranyl, eller R⁸ og R⁹ er tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner 1,1-dioxidothiazolidinyl, 1,1-dioksidothiomorpholinyl, morpholinyl, azetidiny, 1-pyrrolidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 3-hydroksypyrrolidinyl eller 4-hydroksypiperidinyl;

- 5 under den forutsetning at R⁸ og R⁹ ikke samtidig er hydrogen, og når R⁸ og R⁹ ikke er en del av en heterosykel dannet sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, er minst en av R⁸ og R⁹ substituert eller ikke-substituert sykloalkyl eller substituert eller ikke-substituert heterosyklyl.

- 10 9. Forbindelsene i henhold til hvilke som helst av kravene 1-8, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av
- 3-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse-1);
- N-syklopropyl-3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 2);
- 15 1-(3-(azetidine-1-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse-3);
- N-syklopropyl-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse
- 20 4);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)-N-metylacetamid (Forbindelse 5);
- N-syklopropyl-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse
- 25 6);
- 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(morfolin-4-karbonyl)fenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 7);
- 1-(3-(1,1-dioksidothiomorfolin-4-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 8);
- 30 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-metylpropanamid (Forbindelse 9);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N,N-dimetylacetamid

- (Forbindelse 10);
- N-(1-karbamoylsyklopropyl)-3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 12);
- 5 3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamid (Forbindelse 13);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-hydroksyacetamid
- 10 (Forbindelse 14);
- 3-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N-metylpropanamid (Forbindelse 15);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse 16);
- 15 1-(3-(1,1-dioksidothiazolidin-3-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 17);
- 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-1-(3-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)fenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 18);
- 20 N-syklopropyl-3-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse 19);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)-2-metylpropanamid
- 25 (Forbindelse 20);
- 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(4-metyl piperazin-1-karbonyl)fenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 21);
- 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-1-(3-(3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)fenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 22);
- 30 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(piperazin-1-karbonyl)fenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 23);
- 1-(3-(azetidine-1-karbonyl)fenyl)-3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 24);
- N-syklopropyl-2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-

- 2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse 25);
- 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse 26);
- 5 3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-1-(3-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 27);
- 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-metylpropanamid (Forbindelse 28);
- 10 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N,N-dimetylacetamid (Forbindelse 29);
- 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N-(oxetan-3-yl)acetamid (Forbindelse 31);
- 15 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-hydroksyacetamid (Forbindelse 32);
- 20 3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-1-(3-(2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoetyl)fenyl)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 33);
- 3-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse 34);
- 25 2-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse 35);
- 3-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N-metylpropanamid (Forbindelse 36);
- 30 N-syklopropyl-3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 37);

- 3-syklopropyl-1-(3-(1,1-dioksidothiazolidin-3-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 38);
- 3-syklopropyl-1-(3-(1,1-dioksidothiomorfolin-4-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 39);
- N-syklopropyl-3-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse 40);
- 10 N-syklopropyl-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse 41);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse 42);
- 15 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-metylpropanamid (Forbindelse 43);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N,N-dimetylacetamid (Forbindelse 44)
- 20 2,2-difluor-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse 45);
- 1-(3-(2-(azetidin-1-yl)-2-oksoetyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 46);
- 25 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-hydroksyacetamid (Forbindelse 47);
- 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-1-(3-(2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoetyl) fenyl)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 48);
- 30 3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-(oxetan-3-yl)benzamid (Forbindelse 49);
- 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N-(oxetan-3-yl)acetamid (Forbindelse 50);

- 3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamid (Forbindelse 51);
- 3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamid (Forbindelse 52);
- 3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)-N-(1-(hydroksymetyl)syklopropyl)benzamid (Forbindelse 53);
- 10 N-syklopropyl-3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 54); N-syklopropyl-3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3-(2-hydroksyetyl)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 55);
- 15 1-(3-(azetidine-1-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 56); 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse 57); N-syklopropyl-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse 58);
- 20 N-syklopropyl-2-(3-(3-etyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)acetamid (Forbindelse 59);
- 25 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)-N-metylacetamid (Forbindelse 60);
- 3-(3-(3-etyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse 61);
- 30 N-syklopropyl-3-(3-etyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 62); 5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-1-(3-(morfolin-4-karbonyl)fenyl)-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 63);
- 1-(3-(1,1-dioksidothiomorfolin-4-karbonyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-

- 3,6,8-trimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 65);
 1-(3-(1,1-dioksidothiomorfolin-4-karbonyl)fenyl)-3-etyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetylpyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-trion (Forbindelse 66);
- 5 2-(3-(3-etyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-N,N-dimetylacetamid (Forbindelse 67);
 3-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)propanamid (Forbindelse 68);
- 10 N-syklopropyl-3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3-isopropyl-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 69);
 2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-3-(oxetan-3-yl)-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenoksy)acetamid (Forbindelse
- 15 71);
 N-syklopropyl-3-(3-(difluormetyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 72);
 N-syklopropyl-3-(3-(2,3-dihydroksypropyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-
- 20 dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)benzamid (Forbindelse 73);
 2-(1-(3-(syklopropylkarbamoyl)fenyl)-5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-1,2,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)edikksyre (Forbindelse 74);
- 25 (R)-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-hydroksyacetamid (Forbindelse 75); (S)-2-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2-hydroksyacetamid (Forbindelse 76);
- 30 1-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)syklopropan karboksamid (Forbindelse 77);
 1-(3-(3-syklopropyl-5-((2-fluor-4-iodfenyl) amino)-6,8-dimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)syklopropan

karboksamid (Forbindelse 78); og

1-(3-(5-((2-fluor-4-iodfenyl)amino)-3,6,8-trimetyl-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)syklopropan karboksamid (Forbindelse 79).

- 5 10. En farmasøytisk sammensetning innbefattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller eksipienter.
- 10 11. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 for bruk for å inhibere MEK-enzym, hvor nevnte forbindelse er tilstede i en mengde som er tilstrekkelig til å inhibere nevnte enzym.
- 15 12. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved behandling av en MEK-mediert lidelse hos et individ som lider av nevnte lidelse, hvor forbindelsen er tilstede i en effektiv mengde.
- 20 13. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved behandling eller profylakse av en proliferativ lidelse eller en inflammatorisk lidelse hos et individ med behov for dette, hvor nevnte forbindelse er tilstede i en effektiv mengde.
- 25 14. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved nedbryting, vekstinhibering eller dreping av kreftceller, hvor nevnte forbindelse er tilstede i en effektiv mengde.
- 30 15. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved inhibering av økning av tumorstørrelse, redusere størrelsen til en tumor, redusere tumorproliferasjon eller forhindre tumorproliferasjon hos et

individ med behov for dette, hvor nevnte forbindelse er tilstede i en effektiv mengde.

16. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer,
5 eller dens farmasøytisk akseptable salt for bruk i henhold til krav 13, hvor
nevnte proliferative lidelse er kreft, psoriasis, autoimmun lidelse eller
aterosklerose.

17. En forbindelse med formel (I), dens tautomere form, dens stereoisomer,
10 eller dens farmasøytisk akseptable salt for bruk i henhold til krav 16, hvor
kreften er små-celle eller ikke-små celle lunge karsinom.