



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87895 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/506

A61K 31/505

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

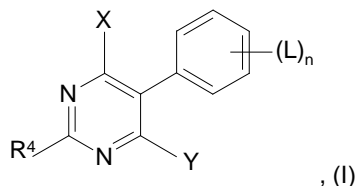
C07D 417/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ 5-ФЕНІЛПІРИМІДИНИ І У ТЕРАПІЇ

1

(21) а200709766
(22) 30.01.2006
(24) 25.08.2009
(86) РСТ/ЕР2006/000774, 30.01.2006
(31) 05001955.3
(32) 31.01.2005
(33) ЕР
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) РАЙНХАЙМЕР ЙОАХІМ, DE, ГРОТЕ ТОМАС, DE, МЮЛЛЕР БЕРНД, DE, НАВЕ БАРБАРА, AT/DE, ШІВЕКК ФРАНК, DE, ШВЬОГЛЕР АНЯ, DE, ЯБС ТОРСТЕН, DE, БЛЕТТНЕР КАРСТЕН, DE/CN
(73) БАСФ АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE
(56) WO 2005/019187 A 03.03.2005
WO 2006/005571 A 19.01.2006
EP 0 459 819 A 04.12.1991
WO 98/30550 A 16.07.1998
WO 2005/030734 A 07.04.2005
WO 84/04746 A 06.12.1984
WO 2005/030216 A 07.04.2005
WO 2004/009560 A 29.01.2004
US 4 006 235 A 01.02.1997
WO 03/043993 A 30.05.2003
WO 02/074753 A 26.09.2002
WO 03/070721 A 28.08.2003
(57) 1. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів формули I та їх фармацевтично прийнятних солей у терапії раку:



де
X є групою формули NR^1R^2 , OR^{1a} або SR^{1a} , де
 R^1 , R^2 , незалежно один від одного, означають водень, C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_{10} -галоалкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -

2

галоциклоалкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, або 5- або 6-членний гетероцикліл, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, де радикали можуть бути незаміщеними, або можуть містити 1, 2, 3 або 4 радикали R^{a1} ; або

радикал NR^1R^2 може також утворювати 5- або 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, які не є сусідніми до атома азоту NR^1R^2 , де два сусідні атоми C або один атом N і один сусідній атом C можуть бути з'єднані C_1 - C_4 -алкіленовим ланцюгом, і де гетероциклічне кільце може бути незаміщеним або може містити 1, 2, 3 або 4 радикали R^{a1} ; де

R^{a1} є галогеном, оксо, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_1 - C_6 -галоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, $-C(=O)-A$, $-C(=O)-O-A$, $-C(=O)-N(A')A$, $C(A')=(N-OA)$, $N(A')A$, $N(A')-C(=O)-A$, $N(A')-C(=O)-N(A')A$, $S(=O)_m-A$, $S(=O)_m-O-A$, $S(=O)_m-N(A')A$, фенілом або 5- або 6-членним гетероариллом, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту як кільцеві члени або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, де фенільний і гетероарильний залишок може нести від одного до трьох радикалів, вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, ціано, нітро, $-C(=O)-A$, $-C(=O)-O-A$, $-C(=O)-N(A')A$, $C(A')=(N-OA)$ або $N(A')A$; де m дорівнює 0, 1 або 2;

A, A' і A'' незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені нітро, ціанато, ціано або C_1 - C_4 -алкокси; або A

(13) C2

(11) 87895

(19) UA

і А' разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає О, N і S;

R^{1a} має одне із значень, наведених для R^1 , за винятком водню;

Y є радикалом вибраним з групи, що включає галоген, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси, C_3 - C_4 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно або C_1 - C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом;

L є радикалом, що містить 1-10 атомів, що є відмінними від водню і які вибирають з атомів вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю складає 0-10, кількість атомів галогену складає 0-5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену, складає 0-4;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R^4 є радикалом, відмінним від водню, який містить 1-15 атомів, що є відмінними від водню і які вибирають із атома вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю складає 0-10, кількість атомів галогену складає 0-5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену, складає 1-4, де радикал R^4 вибирають із радикалів R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} та R^{4d} ,

де

R^{4a} означає ціано, гідрокси, меркапто, N_3 , C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_8 -алкенілокси, C_3 - C_8 -алкінілокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_3 - C_8 -алкенілтіо, C_3 - C_8 -алкінілтіо, C_1 - C_6 -галоалкілтіо або радикал формул $-ON=CR^aR^b$, $-CR^c=NOR^a$, $-NR^cN=CR^aR^b$, $-NR^cNR^aR^b$, $-NOR^a$, $-NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b$, $-NR^cC(=O)-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aC(=NOR^c)-R^d$, $-O(C=O)R^c$, $-C(=O)-OR^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-C(=NOR^c)-NR^aR^b$, $-CR^c(=NNR^aR^b)$, де

R^a , R^b , R^c , R^d незалежно один від одного означають водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, R^a може також бути C_1 - C_6 -алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок; циклічний радикал вибраний з C_3 - C_{10} -циклоалкілу, фенілу і від п'яти- до десятичленних насичених, частково ненасичених або ароматичних моно- або біциклічних гетероциклів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає О, N або S, є можливим для C_1 - C_6 -алкілу і для циклічного радикала бути частково або повністю галогенованими або заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x ;

R^x означає ціано, нітро, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкілкарбоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоксил, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкілоксикарбоніл, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, C_1 - C_6 -

алкіламінокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкенілокси, феніл, фенокси, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилокси, $C(=NOR^{\alpha})-OR^{\beta}$ або $OC(R^{\alpha})_2-C(R^{\beta})=NOR^{\beta}$,

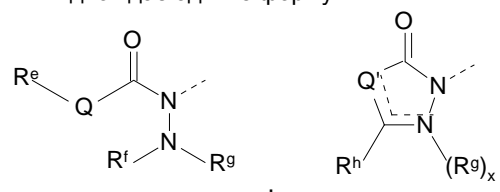
де циклічні радикали R^x можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 радикалами R^y ;

R^y - ціано, нітро, галоген, гідрокси, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоксил, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, феніл, фенокси, фенілтіо, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилокси, або $C(=NOR^{\alpha})-OR^{\beta}$; i

R^{α} , R^{β} означають водень або C_1 - C_6 -алкіл,

R^{4b} означає 5- або 6-членний ароматичний гетероциклічний радикал, що містить 1, 2, або 3 атоми азоту як кільцеві атоми або 1 або 2 атоми азоту та 1 атом кисню або 1 атом сірки як кільцеві члени, є можливим для R^{4b} бути заміщеним від однієї до трьох однаковими або відмінними групами R^{44} , де R^{44} є галогеном, гідроксильом, ціано, оксо, нітро, аміно, меркапто, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -галоалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, карбоксильом, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, карбамоїлом, C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, морфолінкарбонілом, піролідінкарбонілом, C_1 - C_6 -алкілкарбоніламіно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, гідрокисульфонілом, аміносульфонілом, C_1 - C_6 -алкіламіносульфонілом, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміносульфонілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероарилом, що містить від одного до чотирьох гетеро атомів, вибраних з групи, що включає О, N або S, є можливим для алкільної, фенільної, гетероарильної, циклоалкільної і алкокси груп у радикалах R^{44} бути частково або повністю галогенованими або бути заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x , що мають вищевизначені значення;

R^{4c} відповідає одній з формул



де

x дорівнює 0 або 1;

R^e , R^f , R^g , $R^{e\#}$ незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_8 -алкенілом, C_2 - C_8 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_4 - C_6 -циклоалкенілом;

R^f, R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть мати значення $R^e-Z-C(R^h)=N$; Q є киснем або $N-R^{e\#}$; Q' є $C(H)-R^k, C-R^k, N-N(H)-R^{e\#}$ або $N-R^{e\#}$;

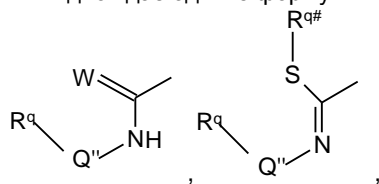
----- може бути подвійним зв'язком або простим зв'язком;

R^h, R^k мають ті ж самі значення, що і R^e , і можуть додатково бути галогеном або ціано; або R^h разом з атомом вуглецю, до якого він приєднаний, може бути карбонільною групою;

де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів, визначених $R^e, R^{e\#}, R^f, R^g, R^h$ або R^k , в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^v ;

R^v є галогеном, ціано, C_1-C_8 -алкілом, C_2-C_{10} -алкенілом, C_2-C_{10} -алкінілом, C_1-C_6 -алкокси, C_2-C_{10} -алкенілокси, C_2-C_{10} -алкінілокси, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_6 -циклоалкенілом, C_3-C_6 -циклоалкокси, C_3-C_6 -циклоалкенілокси, і де два з радикалів R^f, R^g, R^e або $R^{e\#}$ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати п'яти- або шестичленний насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S;

R^{4d} відповідає одній з формул



де

Q'' є простим зв'язком, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=O)-O-$, $-O-$, $-NR^p-$, де залишок молекули зліва у кожному випадку приєднаний до атома азоту; R^p є воднем, метилом або C_1-C_4 -ацилом; і

R^q є воднем, метилом, бензилом, трифторметилом, алілом, пропаргілом або метоксиметилом; $R^{q\#}$ є воднем, C_1-C_6 -алкілом; C_2-C_6 -алкінілом; W є S або $NR^{q\#}$;

де аліфатичні групи радикалів, визначених R^p, R^q і/або $R^{q\#}$, в їх частині можуть містити одну або дві групи R^w ;

R^w є галогеном, OR^z, NHR^z, C_1-C_6 -алкілом, C_1-C_4 -алкоксикарбонілом, C_1-C_4 -ациламіно, [1,3]діоксолан- C_1-C_4 -алкілом, [1,3]діоксан- C_1-C_4 -алкілом, де R^z є воднем, метилом, алілом або пропаргілом.

2. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, де R^4 є радикалом R^{4a} , де

R^{4a} означає ціано, гідрокси, меркапто, N_3, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_8 -алкеніл, C_2-C_8 -алкініл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_8 -алкенілокси, C_3-C_8 -алкінілокси, C_1-C_6 -галоалкокси, C_1-C_6 -алкілтіо, C_3-C_8 -алкенілтіо, C_3-C_8 -алкінілтіо, C_1-C_6 -галоалкілтіо або радикал формул $-ON=CR^aR^b, -CR^c=NOR^a, -NR^cN=CR^aR^b, -NR^cNR^aR^b, -NOR^a, -NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b, -NR^cC(=O)-NR^aR^b, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aC(=NOR^c)-R^d, -O(C=O)R^c, -C(=O)-OR^a, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=NOR^c)-NR^aR^b, -CR^c(=NNR^aR^b)$, де

R^a, R^b, R^c, R^d незалежно один від одного означають водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_8 -алкеніл, C_2-C_8 -алкініл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галоалкокси,

R^a може також бути C_1-C_6 -алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C_2-C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C_2-C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок; циклічний радикал вибраний з C_3-C_{10} -циклоалкілу, фенілу і від п'яти- до десятичленних насичених, частково ненасичених або ароматичних моно- або біциклічних гетероциклів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає O, N або S, є можливим для C_1-C_6 -алкілу і для циклічного радикала бути частково або повністю галогенованими або заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x ;

R^x означає ціано, нітро, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, гідрокси, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -алкілкарбоніл, C_1-C_6 -алкілсульфоніл, C_1-C_6 -алкілсульфоксид, C_3-C_6 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галоалкокси, C_1-C_6 -алкілоксикарбоніл, C_1-C_6 -алкілтіо, C_1-C_6 -алкіламіно, ді- C_1-C_6 -алкіламіно, C_1-C_6 -алкіламінокарбоніл, ді- C_1-C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1-C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1-C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкенілокси, феніл, фенокси, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилокси, $C(=NOR^\alpha)-OR^\beta$ або $OC(R^\alpha)_2-C(R^\beta)=NOR^\beta$,

де циклічні радикали R^x можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 радикалами R^y ;

R^y - ціано, нітро, галоген, гідрокси, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -алкілсульфоніл, C_1-C_6 -алкілсульфоксид, C_3-C_6 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галоалкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбоніл, C_1-C_6 -алкілтіо, C_1-C_6 -алкіламіно, ді- C_1-C_6 -алкіламіно, C_1-C_6 -алкіламінокарбоніл, ді- C_1-C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1-C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1-C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкенілокси, C_3-C_6 -циклоалкіл, C_3-C_6 -циклоалкеніл, феніл, фенокси, фенілтіо, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилокси, або $C(=NOR^\alpha)-OR^\beta$; і

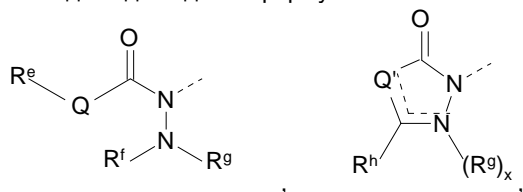
R^α, R^β означають водень або C_1-C_6 -алкіл.

3. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 2, де R^4 вибирають із радикала груп ціано, $-ON=CR^aR^b, -CR^c=NOR^a, -NR^cN=CR^aR^b, -NR^cNR^aR^b, -NR^cC(=O)-NR^aR^b, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aC(=NOR^c)-R^d, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=NOR^c)-NR^aR^b$ та $-CR^c(=NNR^aR^b)$, де R^a, R^b, R^c, R^d незалежно один від одного означають водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_8 -алкеніл, C_2-C_8 -алкініл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галоалкокси, R^a може також бути C_1-C_6 -алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C_2-C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C_2-C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок.

4. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, де R^4 є радикалом R^{4b} , який означає 5- або 6-членний ароматичний гетероциклічний радикал, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту як кільцеві чле-

ни або 1 або 2 атоми азоту та 1 атом кисню або 1 атом сірки як кільцеві члени, є можливим для R^{4b} бути заміщеним від однієї до трьох однаковими або відмінними групами R^{44} , де R^{44} є галогеном, гідроксильом, ціано, оксо, нітро, аміно, меркапто, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -галоалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, карбоксильом, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, карбамоїлом, C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, морфолінкарбонілом, піролідінкарбонілом, C_1 - C_6 -алкілкарбоніламіно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді(C_1 - C_6 -алкіл)аміно, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфінілом, C_1 - C_6 -алкілсульфонілом, гідрокисульфінілом, аміносульфонілом, C_1 - C_6 -алкіламіносульфонілом, ді(C_1 - C_6 -алкіл)аміносульфонілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероарилом, що містить від одного до чотирьох гетеро атомів, вибраних з групи, що включає O, N або S, є можливим для алкільної, фенільної, гетероарильної, циклоалкільної і алкокси груп у радикалах R^{44} бути частково або повністю галогенованими або бути заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x , що мають значення, визначені у пункті 2.

5. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, де R^4 є радикалом R^{4c} , де R^{4c} відповідає одній з формул



де

x дорівнює 0 або 1;

R^e , R^f , R^g , $R^{e\#}$ незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_8 -алкенілом, C_2 - C_8 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_4 - C_6 -циклоалкенілом;

R^f , R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть мати значення R^e -Z-C(R^h)=N;

Q є киснем або N- $R^{e\#}$;

Q' є C(H)- R^k , C- R^k , N-N(H)- $R^{e\#}$ або N- $R^{e\#}$;

--- може бути подвійним зв'язком або простим зв'язком;

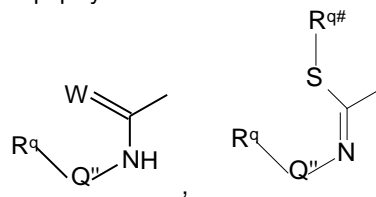
R^h , R^k мають ті ж самі значення, що і R^e , і можуть додатково бути галогеном або ціано; або R^h разом з атомом вуглецю, до якого він приєднаний, може бути карбонільною групою;

де аліфатичні, аlicyclic або ароматичні групи радикалів, визначених R^e , $R^{e\#}$, R^f , R^g , R^h або R^k , в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^v ;

R^v є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, і де два з радикалів R^f , R^g , R^e або $R^{e\#}$ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати п'яти- або шестичленний насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від

одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S.

6. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, де R^4 є радикалом R^{4d} , де R^{4d} відповідає одній з формул



де

Q" є простим зв'язком, -(C=O)-, -(C=O)-NH, -(C=O)-O-, -O-, -NR^p-, де залишок молекули зліва у кожному випадку приєднаний до атома азоту; R^p є воднем, метилом або C_1 - C_4 -ацилом; і

R^q є воднем, метилом, бензилом, трифторметилом, алілом, пропаргілом або метоксиметилом;

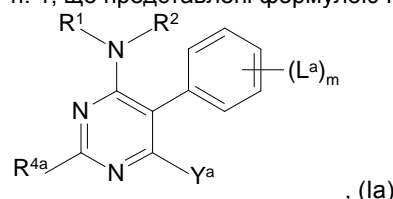
R^{q#} є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкінілом;

W є S або NR^{q#};

де аліфатичні групи радикалів, визначених R^p, R^q і/або R^{q#}, в їх частині можуть містити одну або дві групи R^w;

R^w є галогеном, OR^z, NHR^z, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом, C_1 - C_4 -ациламіно, [1,3]діоксолан- C_1 - C_4 -алкілом, [1,3]діоксан- C_1 - C_4 -алкілом, де R^z є воднем, метилом, алілом або пропаргілом.

7. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, що представлені формулою Ia



в якій R¹ і R² мають значення, що наведені у пункті 1,

m дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

Y^a означає галоген, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_4 -галоалкокси або C_3 - C_6 -алкенілокси;

R^{4a} означає галоген, ціано, гідрокси, меркапто, N₃, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_8 -алкенілокси, C_3 - C_8 -алкінілокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_3 - C_8 -алкенілітіо, C_3 - C_8 -алкінілітіо, C_1 - C_6 -галоалкілітіо або радикал формул -ON=CR^aR^b, -CR^c=NOR^a, -NR^cN=CR^aR^b, -NR^cNR^aR^b, -NOR^a, -NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b, -NR^cC(=O)-NR^aR^b, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aC(=NOR^c)-R^d, -O(C=O)R^c, -C(=O)-OR^a, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=NOR^c)-NR^aR^b, -CR^c(=NNR^aR^b), де

R^a, R^b, R^c, R^d незалежно один від одного означають водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, R^a може також бути C_1 - C_6 -алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок; циклічний радикал вибраний з C_3 - C_{10} -циклоалкілу, фенілу і від п'яти- до десятичленних насичених, частково ненасичених або ароматичних моно- або

біциклічних гетероциклів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає O, N або S, є можливим для C₁-C₆-алкілу і для циклічного радикала бути частково або повністю галогенованими або заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x;

R^x означає ціано, нітро, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, гідрокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоксил, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₁-C₆-алкілоксикарбоніл, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкіламіно, ді-C₁-C₆-алкіламіно, C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкенілокси, феніл, фенокси, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилоркси, C(=NOR^α)-OR^β або OC(R^α)₂-C(R^β)=NOR^β,

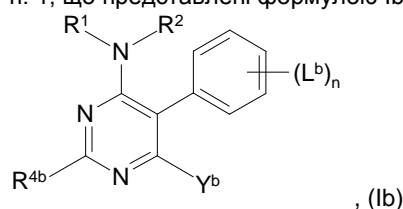
де циклічні радикали R^x можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 радикалами R^y;

R^y - ціано, нітро, галоген, гідрокси, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоксил, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкіламіно, ді-C₁-C₆-алкіламіно, C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкенілокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, феніл, фенокси, фенілтіо, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилоркси, або C(=NOR^α)-OR^β; і

R^α, R^β означають водень або C₁-C₆-алкіл; і

L^a означає, незалежно один від одного, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси і C₁-C₆-галоалкіл.

8. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, що представлені формулою Ib



в якій R¹ і R² мають значення, наведені в пункті 1, п дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

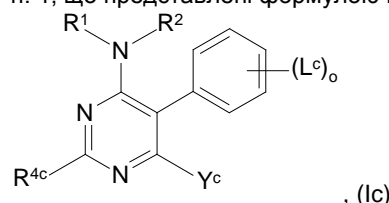
Y^b означає галоген, ціано, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-галоалкокси або C₃-C₆-алкенілокси;

R^{4b} означає 5- або 6-членний ароматичний гетероциклічний радикал, що містить 1, 2, або 3 атоми азоту як кільцеві атоми або 1 або 2 атоми азоту та 1 атом кисню або 1 атом сірки як кільцеві члени, є можливим для R^{4b} бути заміщеним від однієї до трьох однаковими або відмінними групами R⁴⁴, де R⁴⁴ є галогеном, гідроксиллом, ціано, оксо, нітро, аміно, меркапто, C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-галоалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, карбоксиллом, C₁-C₆-алкоксикарбонілом, карбамоїлом, C₁-C₆-алкіламінокарбонілом, C₁-C₆-алкіл-C₁-

C₆-алкіламінокарбонілом, морфолінкарбонілом, піролідінкарбонілом, C₁-C₆-алкілкарбоніламіно, C₁-C₆-алкіламіно, ді(C₁-C₆-алкіл)аміно, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфінілом, C₁-C₆-алкілсульфонілом, гідроксисульфонілом, аміносульфонілом, C₁-C₆-алкіламіносульфонілом, ді(C₁-C₆-алкіл)аміносульфонілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероарилом, що містить від одного до чотирьох гетеро атомів, вибраних з групи, що включає O, N або S, є можливим для алкільної, фенільної, гетероарильної, циклоалкільної і алкокси груп у радикалах R⁴⁴ бути частково або повністю галогенованими або бути заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x, як визначено у пункті 2; і

L^b означає, незалежно один від одного, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-галоалкокси, C₃-C₆-циклоалкокси, C₁-C₆-алкоксикарбоніл і C₁-C₆-алкіламінокарбоніл.

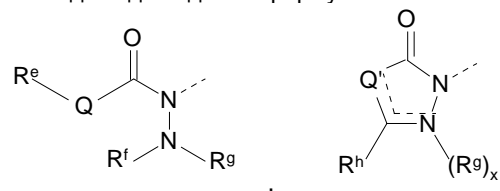
9. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, що представлені формулою Ic



в якій R¹ і R² мають значення, наведені у пункті 1, о дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

Y^c є галогеном, ціано, C₁-C₄-алкілом, C₂-C₄-алкенілом, C₂-C₄-алкінілом, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₄-алкенілокси або C₃-C₄-алкінілокси, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^c можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C₁-C₂-алкокси або C₁-C₄-алкоксикарбонілом;

R^{4c} відповідає одній із формул



де

x дорівнює 0 або 1;

R^e, R^f, R^g, R^{eg} незалежно один від одного є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₈-алкенілом, C₂-C₈-алкінілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₄-C₆-циклоалкенілом;

R^f, R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть мати значення R^e-Z-C(R^h)=N;

Q є киснем або N-R^{eg};

Q' є C(H)-R^k, C-R^k, N-N(H)-R^{eg} або N-R^{eg};

--- може бути подвійним зв'язком або простим зв'язком;

R^h, R^k мають ті ж самі значення, що і R^e, і можуть додатково бути галогеном або ціано;

R^h разом з атомом вуглецю, до якого він приєднаний, може бути карбонільною групою;

де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів, визначених R^e, R^{eg}, R^f, R^g, R^h або R^k, в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^v;

R^v є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, і де два з радикалів R^f , R^g , R^e або $R^{e\#}$ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати п'яти- або шестичленний насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S; і

L^c є галогеном, ціано, ціанато (OCN), C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$;

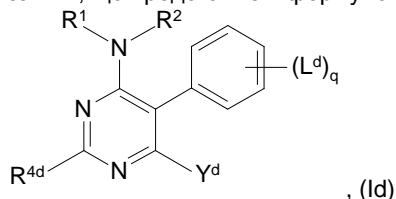
p дорівнює 0, 1 або 2;

A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси; або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S;

де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів, визначених L^c , в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^u ;

R^u є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$, де p , A^1 , A^2 , A^3 мають значення, як визначено вище, і де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до трьох груп R^{ua} , R^{ub} , що мають ті ж самі значення, що і R^u .

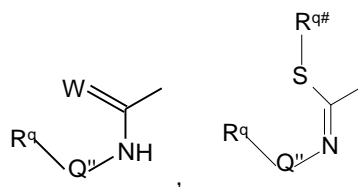
10. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, що представлені формулою Id



в якій R^1 і R^2 мають значення, наведені у пункті 1, q дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

Y^d є галогеном, ціано, C_1 - C_4 -алкілом, C_2 - C_4 -алкенілом, C_2 - C_4 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси, C_3 - C_4 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкіліто, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно або C_1 - C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^d можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом;

R^{4d} відповідає одній із формул



де

Q'' є простим зв'язком, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH$, $-(C=O)-O-$, $-O-$, $-NR^p-$, де залишок молекули зліва у кожному випадку приєднаний до атома азоту; R^p є воднем, метилом або C_1 - C_4 -ацилом; і

R^q є воднем, метилом, бензилом, трифторметилом, алілом, пропаргілом або метоксиметилом;

$R^{q\#}$ є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкінілом;

W є S або $NR^{q\#}$;

де аліфатичні групи радикалів, визначених R^p , R^q і/або $R^{q\#}$, в їх частині можуть містити одну або дві групи R^w ;

R^w є галогеном, OR^z , NHR^z , C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом, C_1 - C_4 -ациламіно,

[1,3]діоксолан- C_1 - C_4 -алкілом, [1,3]діоксан- C_1 - C_4 -алкілом, де R^z є воднем, метилом, алілом або пропаргілом;

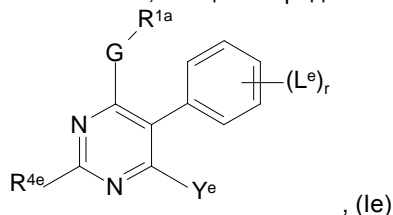
L^d є галогеном, ціано, ціанато (OCN), C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_8 -алкенілокси, C_2 - C_8 -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_4 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкілокси, C_4 - C_6 -циклоалкенілокси, нітро, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$, p дорівнює 0, 1 або 2;

A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси; або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S;

де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів, визначених L , в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^u ;

R^u є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$, де p , A^1 , A^2 , A^3 мають значення, як визначено вище, і де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до трьох груп R^{ua} , R^{ub} , що мають ті ж самі значення, що і R^u .

11. Застосування заміщених 5-фенілпіримідинів I за п. 1, що представлені формулою



в якій R^{1a} має значення, як в пункті 1, г дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

Y^e є галогеном, ціано, C_1 - C_4 -алкілом, C_2 - C_4 -алкенілом, C_2 - C_4 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси, C_3 - C_4 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно або C_1 - C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^e можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом;

G означає O або S;

L^e є галогеном, ціано, ціанато (OCN), C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_8 -алкенілокси, C_2 - C_8 -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_4 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкілокси, C_4 - C_6 -циклоалкенілокси, нітро, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$; р дорівнює 0, 1 або 2;

A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси; або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S;

де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів, визначених L^e , в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до чотирьох груп R^u ;

R^u є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкілокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$, де р, A^1 , A^2 , A^3 мають значення, як визначено вище, і де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть містити від однієї до трьох груп R^{ua} , R^{ub} , що мають ті ж самі значення, що і R^u ; R^{4e} означає 5- або 6-членний ароматичний гетероциклічний радикал, що містить 1, 2, або 3 атоми азоту як кільцеві атоми або 1 або 2 атоми азоту та 1 атом кисню або 1 атом сірки як кільцеві члени, є можливим для R^{4b} бути заміщеним від однієї до трьох однаковими або відмінними групами R^{4a} , де R^{4a} є галогеном, гідроксидом, ціано, оксо, нітро, аміно, меркапто, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -галоалкілом,

C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, карбоксил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, карбамілом, C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, морфолінкарбонілом, піролідінкарбонілом, C_1 - C_6 -алкілкарбоніламіно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфінілом, C_1 - C_6 -алкілсульфонілом, гідроксисульфінілом, аміносульфонілом, C_1 - C_6 -алкіламіносульфонілом, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміносульфонілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероарилом, що містить від одного до чотирьох гетеро атомів, вибраних з групи, що включає O, N або S, є можливим для алкільної, фенільної, гетероарильної, циклоалкільної і алкокси груп у радикалах R^{4a} бути частково або повністю галогенованими або бути заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x , як визначено нижче; і

або

R^{4e} означає ціано, гідрокси, меркапто, N_3 , C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_8 -алкенілокси, C_3 - C_8 -алкінілокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_3 - C_8 -алкенілтіо, C_3 - C_8 -алкінілтіо, C_1 - C_6 -галоалкілтіо або радикал формул $-ON=CR^aR^b$, $-CR^c=NOR^a$, $-NR^cN=CR^aR^b$, $-NR^cNR^aR^b$, $-NOR^a$, $-NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b$, $-NR^cC(=O)-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aC(=NOR^c)-R^d$, $-O(C=O)R^c$, $-C(=O)-OR^a$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-C(=NOR^c)-NR^aR^b$, $-CR^c(=NNR^aR^b)$, де

R^a , R^b , R^c , R^d незалежно один від одного означають водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, R^a може також бути C_1 - C_6 -алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок; циклічний радикал вибраний з C_3 - C_{10} -циклоалкілу, фенілу і від п'яти- до десятичленних насичених, частково ненасичених або ароматичних моно- або біциклічних гетероциклів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає O, N або S, є можливим для C_1 - C_6 -алкілу і для циклічного радикала бути частково або повністю галогенованими або заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x ;

R^x означає ціано, нітро, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкілкарбоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоксил, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкілоксикарбоніл, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкенілокси, феніл, фенокси, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероциклік або 5- або 6-членний гетероарил, $C(=NOR^a)-OR^b$ або $OC(R^a)_2-C(R^b)=NOR^b$, де циклічні радикали R^x можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 радикалами R^y ;

R^y - ціано, нітро, галоген, гідрокси, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкілсульфоксил, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді- C_1 - C_6 -алкіламіно, C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл, C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, ді- C_1 - C_6 -алкіламінотіокарбоніл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, феніл, фенокси, фенілтіо, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарилокси, або $C(=NOR^\alpha)-OR^\beta$; і

R^α , R^β означають водень або C_1 - C_6 -алкіл.

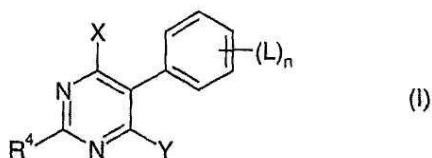
12. Фармацевтична композиція, що містить 5-фенілпіримідин I, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів, або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

13. Застосування 5-фенілпіримідину I, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів 1-11, і його фармацевтично прийнятних солей у одержанні лікарського препарату для лікування раку.

14. Спосіб лікування раку у тварини, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості 5-фенілпіримідину I, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів 1-11, або його фармацевтично прийнятних солей.

Опис

Представлений винахід стосується заміщених 5-фенілпіримідинів формули I,



в якій

X означає групу формули NR^1R^2 , OR^{1a} або SR^{1a} , де

R^1 , R^2 , незалежно один від одного, означають водень, C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_1 - C_6 -алкініл, C_1 - C_{10} -галоалкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галоциклоалкіл, феніл, або 5- або 6-членний гетероарил, або 5- або 6-членний гетероцикліл, що містить 1,2,3 або 4 атоми азоту, або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, де радикали можуть бути незаміщеними або можуть містити 1,2,3 або 4 радикали R^{a1} ; або

радикал NR^1R^2 може також утворювати 5- або 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, які не є сусідніми до атому азоту NR^1R^2 , де два сусідні атоми C або один атом N і один сусідній атом C можуть бути з'єднані C_1 - C_4 -алкіленовим ланцюгом і, де гетероциклічне кільце може бути незаміщеним або може містити 1, 2, 3 або 4 радикали R^{a1} , де

R^{a1} є галогеном, оксо, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_1 - C_6 -галоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, $-C(=O)-A$, $-C(=O)-O-A$, $-C(=O)-N(A')A$, $C(A')=(N-OA)$, $N(A')A$, $N(A')-C(=O)-A$, $N(A'')-C(=O)-N(A')A$, $S(=O)_m-A$, $S(=O)_m-O-A$, $S(=O)_m-N(A')A$, фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту як кільцеві члени, або 1, 2 або 3 атоми азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, де феніль-

ний і гетероарильний залишок може нести від одного до трьох радикалів вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, ціано, нітро, $-C(=O)-A$, $-C(=O)-O-A$, $-C(=O)-N(A')A$, $C(A')=(N-OA)$ або $N(A')A$,

де m дорівнює 0, 1 або 2,

A, A' і A'' незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені нітро, ціанато, ціано або C_1 - C_4 -алкокси, або A і A' разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S,

R^{1a} має одне із значень, наведених для R^1 , за винятком водню,

Y є радикалом вибраним з групи, що включає галоген, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси, C_3 - C_4 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, ді- $(C_1$ - C_6 -алкіл)аміно або C_1 - C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом,

R^4 є радикалом відмінним від водню, який містить 1-15 атомів, що є відмінними від водню і, які вибирають із атомів вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю складає 0-10, кількість атомів галогену складає 0 - 5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену, складає 1 - 4:

L є радикалом, що містить 1-10 атомів, які є відмінними від водню і, які вибирають з атомів вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю складає 0-10, кількість атомів галогену складає 0 - 5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену, складає 0 - 4;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

і фармацевтично прийнятних солей заміщених 5-фенілпіримідинів I для застосування в терапії,

зокрема, у терапії або лікуванні захворювань на рак.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять 5-фенілпіримідин формули I, як визначено в цьому документі, або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій. Крім того, винахід стосується застосування 5-фенілпіримідину формули I, як визначено в цьому документі, і його фармацевтично прийнятних солей при одержанні лікарського препарату для лікування раку і способу лікування раку, який включає призначення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості 5-фенілпіримідину формули I, як визначено в цьому документі, або його фармацевтично прийнятних солей.

Не зважаючи на суттєві успіхи у дослідженні і нові підходи в лікуванні, захворювання на рак все ще залишаються головною причиною смертності. Посеред різноманітних типів раку найбільш часто діагностованими є такі як рак легень, молочної залози, простати і ободової кишки також як і лімфома ободової кишки, а 2-м найбільш поширеним захворюванням на рак репродуктивних органів після раку молочної залози у жінок, є рак яєчника. Велика кількість цитотоксичних сполук для ефективного інгібування росту пухлинних клітин є відомою, включаючи таксоїди такі як паклітаксель (Таксол), доцетаксель (Таксотер), алкалоїди барвінку рожевого (vinca) такі як вінорелбін, вінбластин, віндезин і вінкрістин. Однак, ці сполуки є природними продуктами, що мають комплексну структуру і, тому їх складно одержати.

Виходячи з вищенаведеного, ціллю представлено винаходу є забезпечення сполук, що ефективно контролюють або інгібують ріст і/або проліферацію пухлинних клітин і таким чином є корисними в лікуванні раку. Дуже бажано, щоб ці сполуки можна було синтезувати з простих вихідних сполук згідно з стандартними способами органічної хімії.

Нами знайдено, що ці і наступні цілі досягаються за допомогою заміщених 5-фенілпіримідинів I, визначених на початку цього документу. Крім того, нами знайдений спосіб лікування раку, який включає призначення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості 5-фенілпіримідину I, як визначено в цьому документі, або його фармацевтично прийнятних солей.

Заміщені 5-фенілпіримідини I час від часу описувалися в літературі, наприклад, у публікаціях міжнародних патентних заявок WO 02/074753, WO 03/070721, WO 03/043993 і WO 2004/103978. Сполуки, розкриті в цих документах, є активними проти різноманітних фітопатогенних грибів. Однак, ці документи не описують або пропонують, що ці сполуки можуть бути ефективними в лікуванні захворювань або навіть в лікуванні раку.

Заміщені 5-фенілпіримідини I можуть бути одержані за допомогою способів розкритих у патентних документах WO 02/074753, WO 03/070721, WO 03/043993, WO 2004/103978, PCT/EP04/07258 і DE 102004034197.4 і процитованій в цих документах літературі також як і за допомогою стандартних способів органічної хімії.

Подібним чином можливо застосовувати фізіологічно прийнятні солі 5-фенілпіримідинів I, особливо кислотнo-адитивні солі з фізіологічно прийнятними солями. Приклади відповідних фізіологічно прийнятних органічних і неорганічних кислот включають хлорводневу кислоту, бромводневу кислоту, фосфорну кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту, органічні сульфонові кислоти, що мають 1-12 атомів вуглецю, наприклад, C₁-C₄-алкілсульфонові кислоти такі як метансульфонові кислоти, циклоаліфатичні сульфонові кислоти такі як S-(+)-10-камфорсульфонові кислоти і ароматичні сульфонові кислоти такі як бензолсульфонові кислоти і толуолсульфонові кислоти, ди- і трикарбонові кислоти і гідроксикарбонові кислоти, що мають 2-10 атомів вуглецю такі як щавелева кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, слизова кислота, молочна кислота, винна кислота, лимонна кислота, гліколева кислота і адипінова кислота, також як і цис- і транс-коричнева кислота, фуранкарбонові кислоти і бензойна кислота. Інші придатні для використання кислоти описані у Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], Volume 10, сторінки 224 ff, Birkhauser Verlag, Basel і Stuttgart, 1966. Фізіологічно прийнятні солі 5-фенілпіримідинів I можуть бути присутніми у вигляді моно-, біс-, тріс-і тетракіс-солей, тобто, вони можуть містити 1, 2, 3 або 4 молекул вищенаведених кислот на молекулу формули I. Молекули кислот можуть бути присутні в їх кислотній формі або як аніон. Кислотнo-адитивні солі одержували стандартними методами шляхом змішування вільної основи 5-фенілпіримідину I з відповідною кислотою, при необхідності у розчині у воді або органічному розчиннику, такому як наприклад, нижчий спирт такий як метанол, етанол, n-пропанол або ізопропанол, етер такий як метиловий трет-бутиловий етер або діізопропіловий етер, кетон такий як ацетон або метиловий етиловий кетон, або естер такий як етилацетат. Розчинники, в яких кислотнo-адитивна сіль I є нерозчинною (антирозчинники), можуть додаватися для осадження солі. Придатні анти-розчинники включають C₁-C₄-алкілестери C₁-C₄-аліфатичних кислот такі як етилацетат, аліфатичні і циклоаліфатичні вуглеводні такі як гексан, циклогексан, гептан і т. п., ді-C₁-C₄-алкілестери такі як метиловий трет-бутиловий етер або діізопропіловий етер.

У символах вищенаведених у формулі I визначень, використовували загальні терміни, які в основному представляють наступні замісники:

- галоген фтор, хлор, бром або йод,
- алкільні і алкільні залишки алкокси, алкілтію, алкоксикарбоніл, алкіламіно, ді(алкіл)аміно, алкіламінокарбоніл, ді(алкіл)амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкіламіносальфоніл або ді(алкіл)аміносальфоніл: насичені, вуглеводневі радикали з нерозгалуженими або розгалуженим ланцюгом, що містять 1-10, переважно 1-6 атомів вуглецю, особливо 1-4 атоми вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил або пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-ді-метилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-

диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-2-метилпропіл,

- алкенільні і алкенільні залишки алкенілокси: ненасичені, вуглеводневі радикали з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містять 2-6, переважно 2-4 атоми вуглецю і подвійний зв'язок у будь-якому положенні, особливо C_3 - C_4 -алкеніл, наприклад, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл і 2-метил-2-пропеніл,

- алкініл: вуглеводневі радикали з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містять 2-6, переважно 2-4 атоми вуглецю, і потрійний зв'язок у будь-якому положенні, особливо C_3 - C_4 -алкініл, наприклад, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл і 1-метил-2-пропініл,

- циклоалкіл: моно- або біциклічні вуглеводневі радикали, що містять 3-10 атомів вуглецю; моноциклічні групи, що містять 3-8, особливо 3-6 членів кільця, наприклад, C_3 - C_6 -циклоалкіл такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил,

- галоалкіл і галоалкільні залишки галоалкокси: алкільні групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містять 1-10 атомів вуглецю, переважно 1-6 атомів вуглецю, особливо 1-4 атоми вуглецю (як зазначено вище), де атоми водню в цих групах можуть бути частково або повністю замінені атомами галогену як зазначено вище, наприклад, C_1 - C_2 -галоалкіл, такий як хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлоретил, 1-брометил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил і пентафторетил; подібні міркування застосовуються до інших галогенованих груп таких як галоалкеніл і галоалкініл, де атоми водню алкенільних і алкінільних груп можуть бути частково або повністю замінені атомами галогену як зазначено вище;

- окси-алкенокси: двовалентні вуглеводневі радикали з нерозгалуженим ланцюгом, що містять 1-3 атоми вуглецю, наприклад, OCH_2CH_2O або $OCH_2CH_2CH_2O$;

- 5- або 6-членний гетероцикл: гомо- або біциклічні вуглеводневі радикали, що містять від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що містить атом азоту, атом кисню і атом сірки; ненасичений (гетероциклі) включає частково ненасичений, наприклад, моно-ненасичений і ароматичний (гетероарил); згадані гетероцикли, зокрема, включають:

- 5-членний гетероарил, що містить від одного до чотирьох атомів азоту або від одного до трьох атомів азоту та один атом сірки або кисню: 5-членні гетероарильні групи, які додатково до атомів вуглецю, можуть містити від одного до чотирьох атомів азоту або від одного до трьох атомів

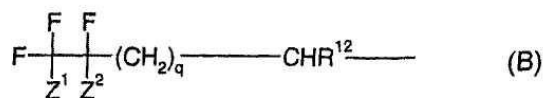
азоту та один атом сірки або кисню як кільцеві члени, наприклад, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 5-піразоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-5-іл, 1,2,3-тріазол-4-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл, тетразоліл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл і 1,3,4-тріазол-2-іл;

- 6-членний гетероарил, який містить від одного до чотирьох атомів азоту: 6-членні гетероарильні групи, які додатково до атомів вуглецю, можуть містити від одного до трьох або від одного до чотирьох атомів азоту як кільцевих членів, наприклад, 2-піридиніл, 3-піридиніл, 4-піридиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 2-піразиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,3,5-тріазин-2-іл і 1,2,4-тріазин-3-іл,

- 5- і 6-членний гетероциклі, який містить від одного до чотирьох атомів азоту або від одного до трьох атомів азоту та один атом сірки або кисню: 3-піразолідиніл, 4-піразолідиніл, 5-піразолідиніл, 2-піролодин-2-іл, 2-піролодин-3-іл, 3-піролодин-2-іл, 3-піролодин-3-іл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, піридин(1,2-дигідро)-2-он-1-іл, 2-піперазиніл, 1-піримідиніл, 2-піримідиніл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл.

По відношенню до їх активності інгібувати ріст і проліферацію пухлинних клітин перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , в якому R^1 не є воднем. Особлива перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , в якому R^2 є воднем. Ще більша перевага надається сполукам I, де R^1 не є воднем і R^2 є воднем. Перевага також надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , в якому R^2 є метилом або етилом. Особлива перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , в якому R^1 є C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом або C_1 - C_8 -галоалкілом.

Перевага також надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , в якому R^1 є групою B:



де

Z^1 є воднем, фтором або C_1 - C_6 -фторалкілом,

Z^2 є воднем або фтором, або

Z^1 і Z^2 разом утворюють подвійний зв'язок;

q дорівнює 0 або 1; і

R^{12} є воднем або метилом.

Крім того, перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , де R^1 є C_3 - C_6 -циклоалкілом, який може бути заміщений C_1 - C_4 -алкілом.

Якщо R^1 і/або R^2 містять галоалкільні або галоалкенільні групи, що мають центр хіральності, то для цих груп переважними є (S)-ізомери. У випадку вільних від галогену алкільних або алкеніль-

них груп, що мають центр хіральності у R^1 або R^2 , перевага надається ізомерам (R) конфігурації.

Крім того, перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де X є радикалом NR^1R^2 , де R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидинільне, морфолінільне або тіоморфолінільне кільце, зокрема, піперидинове кільце, яке є необов'язково заміщеним від однієї до трьох групами вибраними з галогену, C_1 - C_4 -алкілу або C_1 - C_4 -галоалкілу. Посеред цих сполук перевага надається сполукам I, де R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-метилпіперидинове кільце.

Перевага також надається 5-фенілпіримідинам I, де радикал NR^1R^2 утворює піразольне кільце, яке є необов'язково заміщеним однією або двома групами вибраними з галогену, C_1 - C_4 -алкілу або C_1 - C_4 -галоалкілу, зокрема, 2-метилом або 3-метилом.

Переважні радикали X формули NR^1R^2 включають:

$NH-C_2H_5$, $NH(CH(CH_3)_2)$, $NH-CH_2CH_2CH_3$, $NH(CH(CH_3)(C_2H_5))$, $(S)-NHCH(CH_3)(C_2H_5)$, $NH-CH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $(R)-NHCH(CH_3)(C(CH_3)_3)$, $NH-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(R)-NHCH(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $(S)-NHCH(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $NH(циклопентил)$, $NHCH_2CF_3$, $NHCH(CH_3)(CF_3)$, $(R)-NHCH(CH_3)(CF_3)$, $(S)-NHCH(CH_3)(CF_3)$, $NH-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $NH-CH(CH_3)CH_2OH$, $NH-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2CH=CH_2)$, $N(CH_3)-CH_2CH_2CH=CH_2$, $N(CH_2CH=CH_2)_2$, піперидин-1-іл, 2-метилпіперидин-1-іл, 3-метилпіперидин-1-іл, 4-метилпіперидин-1-іл, 3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл, 2-метилпіролідин-1-іл, $(S)-NHCH(CH_3)(C(CH_3)_3)$, -NH-n-бутил, -NH-трет-бутил, -NH-(втор-пентил), -NH-2-метилциклопентил, 2-метилоксиранілметиламіно, -N(етил)(ізопропіл), -N(етил)(втор-бутил), -N(втор-бутил)₂, $NHCH(CH_3)$ -ізобутил, -NH-бензил, $-NHCH(CH_3)CH_2-CH(CH_3)_2$, -NH-CH(CH₃)CH₂-C(O)-OH, $N(CH_2CH_3)CH_2C(CH_3)=CH_2$, -N(n-Pr)(CH₂CH=CH₂), -NH-CH₂CH₂-CH₂-OH, -N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -N(бензил)(CH₂CH₂OH), -N(CH₂CH₂OH)(CH₂CH=CH₂)-N(CH₂CH₂OSiMe₃)(CH₂CH=CH₂), -N(CN)(CH₂CH=CH₂), -NH-CH(CH₃)CH₂-OCH₃, -NH-CH(CH₃)CH₂-C(O)-OCH₃, 2-бутоксикарбонілпіролідин-1-іл, 2,5-диметилпіролідин-1-іл, 2,6-диметилморфолін-4-іл і 1,1-діоксо-тіоморфолін-4-іл.

Посеред 5-фенілпіримідинів I, де X є радикалом OR^{1a} або SR^{1a} , перевага надається тим, де X є OR^{1a} . Радикал R^{1a} переважно вибирають з C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу або C_3 - C_6 -циклоалкілу. Зокрема, R^{1a} вибирають з C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу або C_1 - C_6 -галоалкілу, що є розгалуженими у α -положенні. Подібним чином перевага надається сполукам I, де R^{1a} є C_1 - C_4 -галоалкілом. Посеред цих 5-фенілпіримідинів I особлива перевага надається тим, де R^{1a} є етилом, пропілом, і-пропілом, 1,2-диметилпропілом, 1,2,2-триметилпропілом, 1-метил-2,2,2-трифторетилом або 2,2,2-трифторетилом.

Перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де Y є галогеном, C_1 - C_4 -алкілом, ціано або C_1 - C_4 -

алкокси, таким як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етокси, особливо хлор, бром або метил, зокрема, хлор.

Фенільне кільце у 5-фенілпіримідинів I може бути незаміщеним або переважно нести 1, 2, 3, 4 або 5, зокрема, 1, 2 або 3 замісники L, що є відмінними від водню. Прийнятні радикали L зазвичай містять 1-10 атомів, що є відмінними від водню і, які вибирають з атомів вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю зазвичай становить 0-10, кількість атомів галогену зазвичай становить 0-5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену, взагалі становить 0-4. Приклади прийнятних радикалів L включають:

галоген, ціано, ціанато (OCN), C_1 - C_8 -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_1 - C_6 -алкокси, -C(=O)- A^1 , -C(=O)-O- A^1 , -C(=O)-N(A^2) A^1 , C(A^2)(=N-OA¹), N(A^2) A^1 , N(A^2)-C(=O)- A^1 , N(A^3)-C(=O)-N(A^2) A^1 , S(=O)_p- A^1 , S(=O)_p-O- A^1 або S(=O)_p-N(A^2) A^1 , де p дорівнює 0, 1 або 2;

A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_8 -циклоалкілом, C_3 - C_8 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси; або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S; де аліфатичні, аlicyclic або ароматичні групи у радикалах визначених L або A^1 , A^2 , або A^3 , відповідно, в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть нести від однієї до чотирьох груп R^u .

R^u є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, -C(=O)- A^1 , -C(=O)-O- A^1 , -C(=O)-N(A^2) A^1 , C(A^2)(=N-OA¹), N(A^2) A^1 , N(A^2)-C(=O)- A^1 , N(A^3)-C(=O)-N(A^2) A^1 , S(=O)_p- A^1 , S(=O)_p-O- A^1 або S(=O)_p-N(A^2) A^1 , де p, A^1 , A^2 , A^3 мають значення як визначено вище і, де аліфатичні, аlicyclic або ароматичні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть нести від однієї до трьох груп R^{ua} , R^{ub} , що мають таке ж саме значення як для R^u .

Зокрема, L вибирають з групи радикалів I^a , L^b , L^c , L^d і L^e , як наведено нижче в цьому документі.

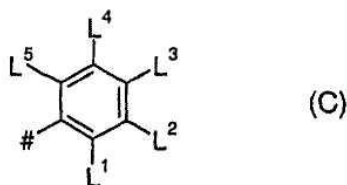
Переважно радикали L вибирають з групи, що включає галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкілтію, C_1 - C_4 -алкілсульфоніл, CO-NH₂, алкіламінокарбоніл, ді- C_1 - C_4 -алкіламінокарбоніл, C_1 - C_4 -алкілкарбоніламіно, N- C_1 - C_4 -алкілкарбоніл-N- C_1 - C_4 -алкіламіно і C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл, зокрема, фтор, хлор, бром, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл, особливо переважно фтор, хлор, C_1 - C_2 -алкіл, такий як метил або етил, C_1 - C_2 -фторалкіл, такий як трифторметил, C_1 - C_2 -алкокси, такий як метокси, або C_1 - C_2 -алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, SCH₃, SO₂CH₃, CO-NH₂,

CO-NHCH₃, CO-NHC₂H₅, CO-N(CH₃)₂, NH-C(=O)CH₃, N(CH₃)-C(=O)CH₃ або COOCH₃.

Більш переважно радикали L вибирають з групи, що включає галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-алкоксикарбоніл, зокрема, фтор, хлор, бром, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галоалкіл, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-алкоксикарбоніл, особливо переважно фтор, хлор, C₁-C₂-алкіл, такий як метил або етил, C₁-C₂-фторалкіл, такий як трифторметил, C₁-C₂-алкокси, такий як метокси, або C₁-C₂-алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл.

Перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де один або два радикал(и) L приєднаний (приєднані) до одного (або двох) орто-положення(положень) фенільного кільця.

В особливо переважному втіленні винаходу фенільне кільце 5-фенілпіримідинів I представлено формулою C



в якій # означає місце приєднання піримідинового кільця і

L¹ є воднем, фтором, хлором, CH₃ або CF₃;

L², L⁴ незалежно один від одного є воднем або фтором, зокрема, воднем;

L³ є воднем, фтором, хлором, ціано, CH₃, OCH₃ або COOCH₃; і

L⁵ є воднем, фтором або CH₃,

де принаймні один з радикалів L¹ - L⁵ і, зокрема, 1, 2 або 3 з радикалів L¹ - L⁵ є відмінними від водню.

Заміщені 5-фенілпіримідини також несуть радикал R⁴ у 2-положенні, що є відмінним від водню. Цей радикал R⁴ містить 1-15, зокрема, 2-15 атомів, що є відмінними від водню і, які вибирають з атомів вуглецю, галогену, азоту, кисню і сірки, кількість атомів вуглецю зазвичай становить 0-10, кількість атомів галогену зазвичай становить 0 - 5 і кількість гетероатомів, що є відмінними від галогену в основному становить 1 - 4.

Переважними замісниками у 2-положенні є радикали R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} і R^{4d}, як наведено далі в цьому документі.

В першому втіленні винаходу заміщені 5-фенілпіримідини I несуть радикал R^{4a} у 2-положенні піримідинового кільця, де

R^{4a} означає галоген, ціано, гідрокси, меркапто, N₃, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₈-алкенілокси, C₃-C₈-алкінілокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₃-C₈-алкенілтіо, C₃-C₈-алкінілтіо, C₁-C₆-галоалкілтіо, або радикал формул -ON=CR^aR^b, -CR^c=NOR^a, -NR^cN=CR^aR^b, NR^aR^b, -NR^cNR^aR^b, -NOR^a; -NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b, -NR^cC(=O)-NR^aR^b, NR^aC(=O)R^c, -NR^aC(=NOR^c)-R^d, -O(C=O)R^c, -C(=O)-OR^a, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=NOR^c)-NR^aR^b, -CR^c(=NNR^aR^b), де

R^a, R^b, R^c, R^d незалежно один від одного означають водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, R^a може також бути C₁-C₆-алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C₂-C₄-алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок або R^a і R^c разом утворюють C₂-C₄-алкіленову групу, яка може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок; циклічний радикал вибраний з C₃-C₁₀-циклоалкілу, фенілу і від п'яти- до десятичленних насичених, частково ненасичених або ароматичних моно-або біциклічних гетероциклів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми вибрані з групи, що включає O, N або S, є можливим для C₁-C₆-алкілу і циклічного радикалу бути частково або повністю галогенованими або заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x:

R^x означає ціано, нітро, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, гідрокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоксил, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₁-C₆-алкілоксикарбоніл, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкіламіно, ді-C₁-C₆-алкіламіно, C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкенілокси, феніл, фенокси, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероциклі, або 5- або 6-членний гетероарилокси, C(=NOR^a)-OR^b або OC(R^a)₂C(R^b)=NOR^b,

де циклічні радикали R^x можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2 або 3 радикалами R^y:

R^y ціано, нітро, галоген, гідрокси, аміно, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоксил, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкіламіно, ді-C₁-C₆-алкіламіно, C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, ді-C₁-C₆-алкіламінотіокарбоніл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкенілокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, феніл, фенокси, фенілтіо, бензил, бензилокси, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний гетероциклі або 5- або 6-членний гетероарилокси, або C(=NOR^a)-OR^b; і

R^a, R^b означають водень або C₁-C₆-алкіл.

Переважно R^{4a} вибирають з ціано, N₃, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₆-галоалкілу, C₃-C₈-алкенілокси, C₃-C₈-алкінілокси, C₁-C₆-галоалкокси, C₃-C₈-алкенілтіо, C₃-C₈-алкінілтіо, C₁-C₆-галоалкілтіо, або радикалу формул -ON=CR^aR^b, -CR^c=NOR^a, -NR^cN=CR^aR^b, -NR^cNR^aR^b, -NOR^a; -NR^cC(=NR^d)-NR^aR^b, -NR^cC(=O)-NR^aR^b, NR^aC(=O)R^c, -NR^aC(=NOR^c)-R^d, -O(C=O)R^c, -C(=O)-OR^a, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=NOR^c)-NR^aR^b, -CR^c(=NNR^aR^b), де

R^a, R^b, R^c, R^d незалежно один від одного означають водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкокси, R^a може також бути C₁-C₆-алкілкарбонілом, або R^a і R^b разом утворюють C₂-C₄-алкіленову групу, що може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок, або R^a і R^c разом утворюють C₂-C₄-алкіленову групу,

що може бути перервана атомом кисню і/або містити подвійний зв'язок;

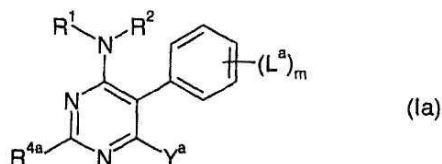
Більш переважно R^{4a} вибирають з галогену, ціано або радикалу формул $-ON=CR^a$, $-CR^c=NOR^a$, $-NR^cN=CR^aR^b$, $-NR^cNR^aR^b$, $-NR^cC(=O)-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aC(=NOR^c)-R^d$, $-C(=O)-NR^aR^b$, $-C(=NOR^c)-NR^aR^b$, $-CR^c(=NNR^aR^b)$, де R^a , R^b , R^c і R^d мають значення визначені вище.

Зокрема, R^a є H або C_1 - C_6 -алкілом, R^b є H або C_1 - C_6 -алкілом, R^c є H, C_1 - C_6 -алкілом або C_1 - C_4 -галоалкілом і R^d є H або C_1 - C_6 -алкілом, або R^a і R^b або R^a і R^c разом утворюють C_2 - C_4 -алкіленову групу, що може містити подвійний зв'язок.

Приклади переважних радикалів R^{4a} включають:

2-оксопіролідин-1-іл, $-C(CH_3)=NOH$, $-C(NH_2)=NOH$, $-C(NH_2)=NOCH_3$, $-C(NH_2)=NOC_2H_5$, $-C(NH_2)=NOCHF_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NHC(O)CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)NH_2$, $-NHN=CH(CH_3)C(=O)OC_2H_5$ і $-ON=C(CH_3)_2$.

Посеред 5-фенілпіримідинів I, що містять радикал R^{4a} у 2-положенні піримідинового залишку, перевага надається сполукам формули Ia,



в якій R^1 , R^2 і R^{4a} мають значення наведені вище,

m дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, зокрема, 1, 2 або 3; Y^a означає галоген, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_4 -галоалкокси або C_3 - C_6 -алкенілокси; зокрема, C_1 - C_4 -алкіл, ціано або C_1 - C_4 -алкокси, такий як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етокси, особливо хлор, бром або метил, найбільш переважно хлор;

L^a означає, незалежно один від одного галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси і C_1 - C_6 -галоалкіл. Зокрема, фенільне кільце сполуки Ia представляє собою формулу C як визначено вище.

В другому втіленні винаходу заміщені 5-фенілпіримідини I несуть радикал R^{4b} у 2-положенні піримідинового кільця, де R^{4b} означає від п'яти- до десятичленного насичений, частково ненасичений або ароматичний моно- або біциклічний гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що включає O, N або S, є можливим для R^{4b} бути заміщеним від однієї до трьох однаковими або відмінними групами R^{44} , де R^{44} є галогеном, гідроксилом, ціано, оксо, нітро, аміно, меркапто, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -галоалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галоалкокси, карбоксил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, карбамоїлом, C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, C_1 - C_6 -алкіл- C_1 - C_6 -алкіламінокарбонілом, морфолінкарбонілом, піролідінкарбонілом, C_1 - C_6 -алкілкарбоніламіно, C_1 - C_6 -алкіламіно, ді(C_1 - C_6 -алкіл)аміно, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфінілом, C_1 - C_6 -алкілсульфонілом, гідроксисульфонілом, аміносульфонілом, C_1 - C_6 -

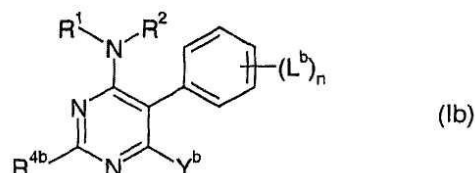
алкіламіносульфонілом, ді(C_1 - C_6 -алкіл)аміносульфонілом, фенілом, 5- або 6-членним гетероарилом, що містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що включає O, N або S, є можливим для алкільних, фенільних, гетероарильних, циклоалкільних і алкокси груп у радикалах R^{44} бути частково або повністю галогенованими або бути заміщеними 1, 2 або 3 однаковими або відмінними радикалами R^x як визначено вище.

Переважно радикал R^{4b} вибирають з ароматичного гетероциклічного радикалу, який включає 1, 2 або 3 атоми азоту як кільцеві члени або 1 або 2 атоми азоту і 1 атом кисню або 1 атом сірки як кільцеві члени, зокрема, піразол, зокрема, піразол-1-іл, тіазол, зокрема, тіазол-2-іл або тіазол-4-іл, 1,2,3-триазол, зокрема, 1,2,3-триазол-1-іл або 1,2,3-триазол-2-іл, 1,2,4-триазол, зокрема, 1,2,4-триазол-1-іл, піридил, зокрема, піридин-2-іл, піразин, зокрема, піразин-2-іл і піридазин, зокрема, піридазин-3-іл. Вищезгадані ароматичні гетероциклічні радикали можуть нести 1, 2 або 3 однакові або відмінні групи R^{44} як визначено вище, зокрема, радикал R^{44} , що вибирають з галогену, нітро, аміно, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_4 -алкілкарбонілокси, C_1 - C_4 -галоалкілу, C_1 - C_4 -галоалкокси, C_1 - C_4 -алкілтіо, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, $-S-CH_2-C_6H_5$ (бензилтіо), фенілу або фурилу.

Приклади переважних радикалів R^{4b} включають:

піразол-1-іл, 3-амінопіразол-1-іл, 3-(і-пропіл)піразол-1-іл, 3-бромпіразол-1-іл, 3- CH_3 -піразол-1-іл, 3- CF_3 -піразол-1-іл, 3-фенілпіразол-1-іл, 4-бромпіразол-1-іл, 4-хлорпіразол-1-іл, 4-йодпіразол-1-іл, 4- CH_3 -піразол-1-іл, 4-ціанопіразол-1-іл, 5-нітропіразол-1-іл, 3-аміно-4-ціанопіразол-1-іл, 3-(фуран-2-іл)-4-метилпіразол-1-іл, 4-метил-5-оксо-2,5-дигідропіразол-1-іл, 5-хлор-4-метилпіразол-1-іл, 5-етоксикарбоніл-3-метилпіразол-1-іл, 5-метокси-4-метилпіразол-1-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 3,5-диметил-4-хлорпіразол-1-іл, 1,2,3-триазол-1-іл, 1,2,3-триазол-2-іл, 1,2,4-триазол-1-іл, 3-аміно-1,2,4-триазол-1-іл, 3-бензилсульфаніл-1,2,4-триазол-1-іл, 3-нітро-1,2,4-триазол-1-іл, 3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл, тіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-піридил, 4- CH_3 -пірид-2-іл, 6- CH_3 -пірид-2-іл, піразин-2-іл і піридазин-3-іл.

Посеред 5-фенілпіримідинів I, що несуть радикал R^{4b} у 2-положенні піримідинового залишку, перевага надається сполукам формули Ib



в якій R^1 , R^2 і R^{4b} мають значення визначені вище,

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, зокрема, 1, 2, або 3; Y^b означає галоген, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_4 -галоалкокси або

C₃-C₆-алкенілокси; зокрема, C₁-C₄-алкіл, ціано або C₁-C₄-алкокси, такий як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етокси, особливо хлор, бром або метил, найбільш переважно хлор;

L^b означає, незалежно один від одного, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкіл, C₁-C₆-галоалкокси, C₃-C₆-циклоалкокси, C₁-C₆-алкоксикарбоніл і C₁-C₆-алкіламінокарбоніл. Зокрема, фенільне кільце сполук Ib представлено формулою C, як визначено вище.

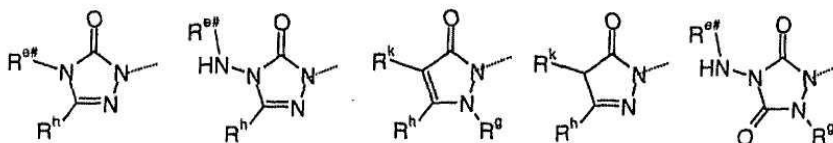
У третьому втіленні винаходу заміщені 5-фенілпіримідини I несуть радикал R^{4c} у 2-положенні піримідинового кільця, де R^{4c} відповідає одній з формул:



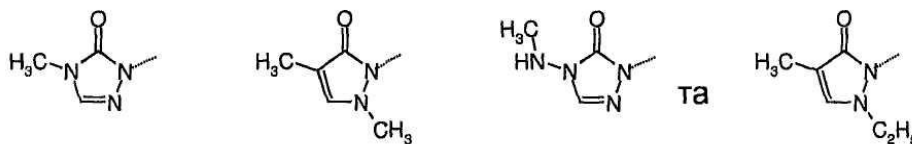
де

x дорівнює 0 або 1;

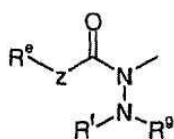
R^e, R^f, R^g, R^h незалежно один від одного є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₈-алкенілом, C₂-C₈-алкінілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₄-C₆-циклоалкенілом,



де R^e, R^g і R^h мають значення як визначено вище. В цих формулах R^e, R^g і R^h переважно незалежно один від одного є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом або C₃-C₆-циклоалкілом, зокрема, є воднем, метилом або етилом. Посеред них перевага надається радикалам R^{4c} формул:



Подібним чином, перевага надається 5-фенілпіримідинам I, де радикал R^{4c} у 2-положенні представляє собою формулу:



R^f, R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть мати значення R^e-Z-C(R^h)=N;

Q є киснем або N-R^e;

Q' є C(H)-R^k, C-R^k, N-N(H)-R^e або N-R^e;

... може бути подвійним зв'язком або простим зв'язком;

R^h, R^k мають значення як для R^e і додатково можуть бути галогеном або ціано;

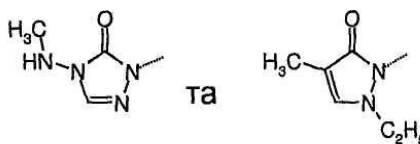
R^h разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть бути карбонільною групою;

де аліфатичні, аlicиклічні або ароматичні групи радикалів визначених R^e, R^e, R^f, R^g, R^h або R^k в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть нести від однієї до чотирьох груп R^v:

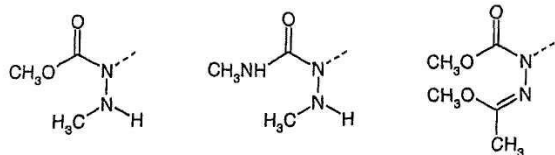
R^v є галогеном, ціано, C₁-C₈-алкілом, C₂-C₁₀-алкенілом, C₂-C₁₀-алкінілом, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₁₀-алкенілокси, C₂-C₁₀-алкінілокси, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₆-циклоалкенілом, C₃-C₆-циклоалкокси, C₃-C₆-циклоалкенілокси, і де два з радикалів R^f, R^g, R^e або R^e разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати п'яти- або шестичленний насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S. Переважно, радикал R^{4c} відповідає одній з формул:



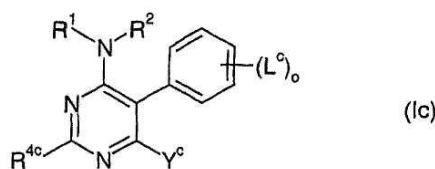
де R^e, R^g і R^h мають значення як визначено вище. Приклади цих радикалів включають радикали наступних формул:



де Z, R^e, R^f і R^g мають значення визначені вище. Переважно Z є киснем. Переважно R^e, R^f і R^g незалежно один від одного є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом або C₃-C₆-циклоалкілом, зокрема, воднем, метилом або етилом або R^f і R^g разом з азотом є радикалом R^e-Z-C(R^h)=N, де Z, R^e і R^h мають значення як визначено вище. Зокрема, Z є киснем і R^e і R^h є H або C₁-C₆-алкілом. Приклади цього типу радикалу R^{4c} включають:



Посеред 5-фенілпіримідинів I, що несуть радикал R^{4c} у 2-положенні піримідинового залишку, сполуки формули Ic



в яких R^1 , R^2 і R^{4c} мають значення наведені вище,

о дорівнює 1,2,3,4 або 5, зокрема, 1, 2 або 3;

Y^c є галогеном, ціано, C_1 - C_4 -алкілом, C_2 - C_4 -алкенілом, C_2 - C_4 -алкінілом, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси або C_3 - C_4 -алкінілокси, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^c можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом, зокрема, C_1 - C_4 -алкілом, ціано або C_1 - C_4 -алкокси, таким як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етоксиди, особливо хлор, бром або метил, найбільш переважно хлор;

L^c є галогеном, ціано, ціанато (OCN), C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$,

р дорівнює 0, 1 або 2; A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, фенілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими, або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси, або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим, частково ненасиченим або ароматичним гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S; де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи радикалів визначених L^c в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть нести від однієї до чотирьох груп R^u ;

R^u є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, C_3 - C_6 -циклоалкенілокси, $-C(=O)-A^1$, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^2)-C(=O)-A^1$, $N(A^3)-C(=O)-N(A^2)A^1$, $S(=O)_p-A^1$, $S(=O)_p-O-A^1$ або $S(=O)_p-N(A^2)A^1$, де р, A^1 , A^2 , A^3 мають значення як визначено вище і, де аліфатичні, аліциклічні або ароматичні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть нести від однієї до трьох груп R^{ua} , R^{ub} , що мають ті ж самі значення, як для R^u .

Особлива перевага надається сполукам Ic, де Y^c є C_1 - C_4 -алкілом, що може бути заміщений гало-

геном. Крім того, особлива перевага надається сполукам Ic, де Y^c є галогеном, ціано, C_1 - C_4 -алкілом або C_1 - C_4 -алкокси. Особливо переважними є сполуки I, де Y^c є метилом, етилом, ціано, бромом або, зокрема, хлором.

Крім того, особлива перевага надається сполукам Ic, у яких індекс о і замісники L^c мають значення визначені нижче:

о дорівнює 1 - 3;

L^c є галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, C_3 - C_6 -циклоалкокси, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, $N(A^2)A^1$, $N(A^3)-C(=O)-A^1$ або $S(=O)_m-A^1$;

м дорівнює 0,1 або 2;

A^1 , A^2 , A^3 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, де органічні радикали можуть бути частково або повністю галогенованими або можуть бути заміщені ціано або C_1 - C_4 -алкокси, або A^1 і A^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, є п'яти- або шестичленним насиченим гетероциклом, що містить від одного до чотирьох гетероатомів з групи, що включає O, N і S.

Особлива перевага надається сполукам Ic, де замісник L^c має значення визначені нижче:

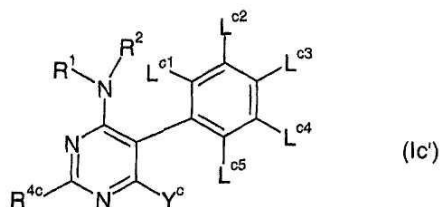
L^c є галогеном, ціано, C_1 - C_6 -алкілом, C_1 - C_6 -алкокси, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$,

м дорівнює 0, 1 або 2;

A^1 , A^2 незалежно один від одного є воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, радикали яких можуть містити радикал R^u як визначено вище.

R^u є переважно галогеном, ціано, C_1 - C_8 -алкілом, C_2 - C_{10} -алкенілом, C_2 - C_{10} -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_{10} -алкенілокси, C_2 - C_{10} -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом, $-C(=O)-O-A^1$, $-C(=O)-N(A^2)A^1$, $C(A^2)(=N-OA^1)$, де аліфатичні або аліциклічні групи в їх частині можуть бути частково або повністю галогенованими, або можуть нести від однієї до трьох груп R^v , R^w , що мають ті ж самі значення, що і R^u . R^u є, зокрема, галогеном, ціано, C_1 - C_6 -алкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -алкінілокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_6 -циклоалкенілом.

Посеред сполук Ic перевага надається сполукам Ic'



де R^1 , R^2 , R^{4c} і Y^c мають значення як визначено вище і, де

L^{c1} є фтором, хлором, CH_3 або CF_3 ;

L^{c2} , L^{c4} незалежно один від одного є воднем, CH_3 або фтором;

L^{c3} є воднем, фтором, хлором, бромом, ціано, CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-NHC_2H_5$, $CO-N(CH_3)_2$, $NH-C(=O)CH_3$, $N(CH_3)-C(=O)CH_3$ або $COOCH_3$ і

L^{c5} є воднем, фтором, хлором або CH_3 .

У четвертому втіпленні винаходу заміщені 5-фенілпіримідини I містять радикал R^{4d} у 2-положенні піримідинового кільця, де

R^{4d} відповідає одній із формул



де Q'' є простим зв'язком, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=O)-O-$, $-O-$, $-NR^p-$, де залишок молекули зліва у кожному випадку приєднаний до атому азоту;

R^p є воднем, метилом або C_1-C_4 -ацилом ($=C_1-C_4$ -алкілкарбоніл) і

R^q є воднем, метилом, бензилом, трифторметилом, алілом, пропаргілом або метоксиметилом;

$R^{q#}$ є воднем, C_1-C_6 -алкілом; C_2-C_6 -алкінілом;

W є S або $NR^{q#}$;

де аліфатичні групи радикалів визначених R^p , R^q і/або $R^{q#}$ в їх частині можуть нести одну або дві групи R^w :

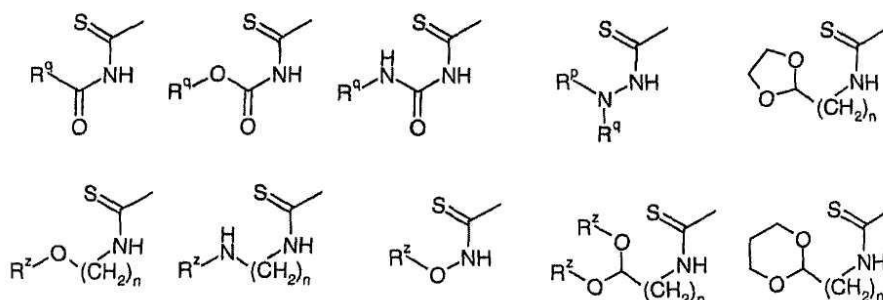
R^w є галогеном, OR^z , NHR^z , C_1-C_6 -алкілом, C_1-C_4 -алкоксикарбонілом, C_1-C_4 -ациламіно, $[1,3]$ діоксолан- C_1-C_4 -алкілом, $[1,3]$ діоксан- C_1-C_4 -алкілом, де R^z є воднем, метилом, алілом або пропаргілом.

Переважаючі радикали R^{4d} представлені наступними формулами



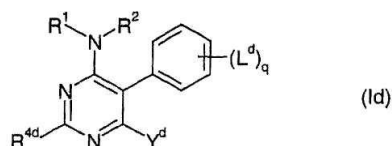
де W і $R^{q#}$ мають значення як визначено вище.

Зрештою, R^{4d} можуть переважно мати наступні значення, які можуть також бути розглянуті як пролікарські форми радикалів (дивіться Medicinal Research Reviews 2003, 23, 763-793, або J. of Pharmaceutical Sciences 1997, 86, 765-767):



У десяти вищезазначених радикалів індекс n у алкенільних радикалів вищенаведених формул дорівнює цілому числу вибраному з 1, 2 або 3. Замісник R^z є переважно воднем, метилом, алілом або пропаргілом і особливо переважно воднем. Замісник R^q є переважно воднем, C_1-C_6 -алкілом або C_2-C_6 -алкенілом і особлива перевага надається метилу, алілу або пропаргілу.

Посеред 5-фенілпіримідинів I, що несуть радикал R^{4d} у 2-положенні піримідинового залишку, перевага надається сполукам формули Id



де R^1 , R^2 і R^{4d} мають значення наведені в пункті 1 формули винаходу,

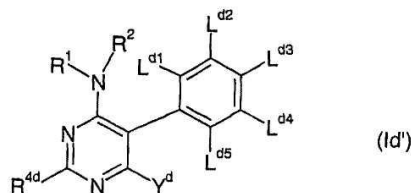
q дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, зокрема, 1, 2 або 3;

Y^d є галогеном, ціано, C_1-C_4 -алкілом, C_2-C_4 -алкенілом, C_2-C_4 -алкінілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_1-C_4 -алкокси, C_3-C_4 -алкенілокси, C_3-C_4 -алкінілокси, C_1-C_6 -алкілітіо, ді- $(C_1-C_6$ -алкіл)аміно

або C_1-C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^d можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1-C_2 -алкокси або C_1-C_4 -алкоксикарбонілом. Y^d є, зокрема, C_1-C_4 -алкілом, ціано або C_1-C_4 -алкокси, такими як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етокси, особливо хлор, бром або метил, найбільш переважно хлор;

L^d має одне із значень, наведених для L^c .

Особлива перевага надається сполукам Id, де Y^d є C_1-C_4 -алкілом, який може бути заміщений галогеном. Крім того, особлива перевага надається сполукам Ic, де Y^d є галогеном, ціано, C_1-C_4 -алкілом або C_1-C_4 -алкокси. Особлива перевага надається сполукам I, де Y^d є метилом, етилом, ціано, бромом або, зокрема, хлором. Посеред сполук Id перевага надається сполукам Id'



де R^1 , R^2 , R^{4d} і Y^d мають значення як визначено вище і, де

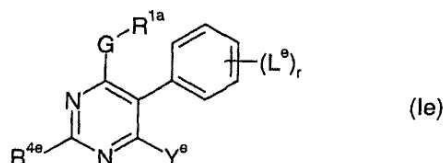
L^{d1} є фтором, хлором, CH_3 або CF_3 ;

L^{d2} , L^{d4} незалежно один від одного є воднем, CH_3 або фтором;

L^{d3} є воднем, фтором, хлором, бромом, ціано, CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-NHC_2H_5$, $CO-N(CH_3)_2$, $NH-C(=O)CH_3$, $N(CH_3)-C(=O)CH_3$ або $COOCH_3$ і

L^{d5} є воднем, фтором, хлором або CH_3 .

В іншому втіленні винаходу, заміщені 5-фенілпіримідини I представлені формулою Ie



в якій R^{1a} є, що мають значення визначені у пункті 1 формули винаходу,

r дорівнює 1,2,3,4 або 5, зокрема, 1, 2 або 3;

Y^e є галогеном, ціано, C_1 - C_4 -алкілом, C_2 - C_4 -алкенілом, C_2 - C_4 -алкінілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_4 -алкенілокси, C_3 - C_4 -алкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, ді-(C_1 - C_6 -алкіл)аміно або C_1 - C_6 -алкіламіно, де алкільні, алкенільні і алкінільні радикали Y^e можуть бути заміщені галогеном, ціано, нітро, C_1 - C_2 -алкокси або C_1 - C_4 -алкоксикарбонілом;

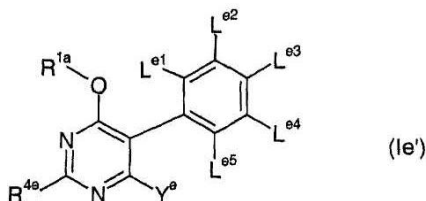
G означає O або S, зокрема, O;

L^e має одне із значень наведених для L^c , зокрема, одне з переважних значень.

R^{4e} має одне із значень наведених для R^a або R^{4a} , зокрема, одне з переважних значень.

Y^e є, зокрема, галогеном, C_1 - C_4 -алкілом, ціано або C_1 - C_4 -алкокси, такими як хлор, бром, метил, ціано, метокси або етокси, особливо хлор, бром або метил, найбільш переважно хлор.

Посеред сполук Ie перевага надається сполукам Ie'



де R^1 , R^2 , R^{4e} і Y^e мають значення як визначено вище і, де

L^{e1} є фтором, хлором, CH_3 або CF_3 ;

L^{e2} , L^{e4} незалежно один від одного є воднем, CH_3 або фтором;

L^{e3} є воднем, фтором, хлором, бромом, ціано, CH_3 , SCH_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-NHC_2H_5$, $CO-N(CH_3)_2$, $NH-C(=O)CH_3$, $N(CH_3)-C(=O)CH_3$ або $COOCH_3$ і

L^{e5} є воднем, фтором, хлором або CH_3 .

Заміщені 5-фенілпіримідини I, зокрема, сполуки формул Ia, Ib, Ic, Id і Ie ефективно інгібують ріст і/або проліферацію пухлинних клітин що може бу-

ти продемонстровано за допомогою стандартних досліджень на лініях пухлинних клітин таких як HeLa, MCF-7 і COLO 205. Зокрема, 5-фенілпіримідини I демонструють в основному значення $IC_{50} < 10^{-6}$ моль/л (тобто < 1 мкМ), переважно значення $IC_{50} < 10^{-7}$ моль/л (тобто < 100 нМ) для інгібування клітинного циклу у HeLa клітин як визначено за допомогою методики досліджень описаної нижче.

Виходячи з результатів цих стандартних методик фармакологічних досліджень, заміщені 5-фенілпіримідини є корисними як засоби для лікування, інгібування або контролю росту і/або проліферації ракових клітин і пов'язаних з цим захворювань у суб'єкта, який цього потребує. Тому ці сполуки є корисними у терапії раку у теплокровних хребетних, тобто ссавців і птахів, зокрема, людей, але також і інших ссавців господарського і/або соціального значення, наприклад, представників родини м'ясоїдних таких як котів і собак, свиней (поросят, кабанів і вепрів), жуйних тварин (наприклад, великої рогатої худоби, рогатої худоби, овець, оленя, кіз, бізонів) і коней, або птахів, зокрема, домашніх птахів таких як індиків, курчат, качок, гусей, цесарок і їм подібних.

Зокрема, 5-фенілпіримідини I є корисними у терапії раку або захворюваннях на рак, що включають рак молочної залози, легень, ободової кишки, простати, меланому, епідермальний рак, рак нирок, сечового міхура, ротової порожнини, глотки, стравоходу, шлунку, яєчників, підшлункової залози, печінки, шкіри і мозку.

Ефективне дозування застосовуваної активної речовини може відрізнятися у залежності від конкретної сполуки, що застосовують, шляху введення і серйозності стану, що піддають лікуванню. Однак, в основному одержували задовільні результати, коли сполуки згідно з винаходом призначалися в кількостях, що знаходяться в діапазонах від приблизно 0,10 до приблизно 100 мг/кг маси тіла у день. Переважний режим дозування для одержання оптимальних результатів передбачає від 1 мг до приблизно 20 мг/кг маси тіла у день і застосування таких одиниць дозування, щоб загальна кількість активної речовини від приблизно 70 мг до приблизно 1400 мг для суб'єкта з масою тіла приблизно 70 кг призначалася за період у 24 години.

Режим дозування для лікування ссавців був скорегований для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Наприклад, декілька розділених доз можуть бути призначені щоденно або доза може бути пропорціонально зменшена, якщо на це вказує крайня необхідність терапевтичних обставин. Вирішальною практичною перевагою є те, що ці активні сполуки можуть призначатися будь-яким звичайним шляхом введення таким як оральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхами. Активні сполуки можуть вводитися оральним шляхом, наприклад, з інертним розбавником або із здатним до засвоювання їстівним носієм, або вони можуть бути поміщені у желатинові капсули з твердою або м'якою оболонкою, або вони можуть бути компресовані у таблетки або вони можуть поєднуватися безпосередньо з їжею при харчуванні. Для терапевтичного призначення, ці активні сполуки можуть поєднуватися з

ексципіентами і використовуватися у формі таблеток для ковтання, таблеток для розсмоктування, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, пластинок і подібних. Такі композиції і лікарські препарати повинні містити принаймні 0,1 % активної сполуки. Процентне співвідношення композицій і препаратів може, звичайно, бути різним і може зазвичай знаходитися в діапазоні від приблизно 2% до приблизно 60% від маси лікарської форми. Кількість активної сполуки в таких терапевтично придатних композиціях є такою, щоб можна було одержати прийнятне дозування. Переважні композиції або лікарські препарати згідно з представленим винаходом виготовляють таким чином, що стандартна лікарська форма для орального введення містить між 10 і 1000 мг активної сполуки.

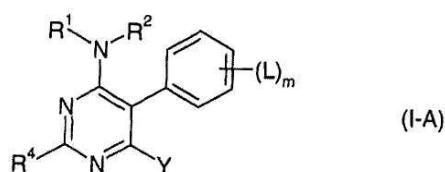
Таблетки, пігулки, пілюлі, капсули і подібні можуть також містити наступні допоміжні речовини: зв'язувальну речовину таку як трагакантова камедь, акацію, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнти такі як фосфат дикальцію; розщеплюючий агент такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту і їм подібні; лубрикант такий як стеарат магнію; і можуть бути додані підсолоджуючий агент такий як сахароза, лактоза або сахарин або ароматизуючий агент такий як м'ята, вінтергенове масло або вишневий ароматизатор. Коли стандартна лікарська форма є капсулою, вона може містити, у доповнення до речовин вищенаведеного типу, рідкий носій. Різнноманітні інші речовини можуть бути присутні як покриття або для іншого модифікування фізичної форми одиничної форми дозування. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або обома. Сироп або еліксир можуть містити активну сполуку, сахарозу, як підсолоджувальний агент, метил і пропілпарабени як консерванти, барвник і ароматизатор такий як вишневий або помаранчевий ароматизатор. Звичайно, будь-яка речовина, що використовується при

виготовленні будь-якої стандартної дозованої форми повинна бути фармацевтично чистою і суттєво нетоксичною у кількостях, що використовуються. Крім того, ці активні сполуки можуть бути включені у препарати і рецептури з уповільненим вивільненням.

Ці активні сполуки можуть також вводитися парентерально або внутрішньочеревинно. Розчини або суспензії цих активних сполук як вільна основа або фармакологічно придатна сіль можуть бути приготовані у воді відповідним чином змішані з поверхнево-активною речовиною такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії можуть готуватися у гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах у маслі. За звичайних умов зберігання і використання, ці препарати містять консерванти для запобігання зараженню або розростанню мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми придатні для введення ін'єкцією включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій або дисперсій для негайного застосування. У всіх випадках, форма повинна бути стерильною і повинна бути плинною до такого ступеню, щоб її можна було легко впорскувати. Вона повинна бути стабільною при умовах одержання і зберігання і повинна бути стійкою до зараження мікроорганізмами такими як бактерії і гриби. Носій може бути розчинником або дисперсним середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх придатні суміші і рослинні олії.

Наступні приклади 1 - 221, наведені в таблиці 1, представляють сполуки даного винаходу, що використовують як протиракові агенти. У таблиці 1 сполуки представлені формулою I-A, де для відповідного прикладу R^1 , R^2 , R^4 , Y, (L)_m наведені рядки таблиці 1.



Таблиця 1: сполуки загальної формули I-A

Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
1	піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
2	2-піридил	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
3	3,5-(CH ₃) ₂ -4-Cl-піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2A6-F ₃
4	3-фенілпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
5	3-(і-пропіл)піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
6	3-CF ₃ -піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
7	5-нітропіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
8	1,2,4-триазол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
9	-N(CH ₃)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
10	-CN	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
11	6-CH ₃ -пірид-2-ил	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
12	пірид-2-ил	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
13	6-CH ₃ -пірид-2-ил	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
14	4-CH ₃ -пірид-2-ил	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
15	4-CH ₃ -пірид-2-ил	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
16	3-CF ₃ -піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
17	4-Br-піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F _{3a}
18	3-CH ₃ -піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
19	4-Br-піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2-F, 6-Cl
20	3-CH ₃ -піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2-F, 6-Cl
21	3,5-диметилпіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
22	3-(і-пропіл)піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
23	5-нітропіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
24	4-CH ₃ -піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
25	піразин-2-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2-F, 6-Cl
26	піразин-2-іл	N(CH ₂ CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
27	піразин-2-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
28	1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
29	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
30	3,5-диметилпіразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
31	5-нітропіразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
32	3-метилпіразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
33	4-метилпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
34	4-йодпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
35	4-хлорпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
36	піридазин-3-іл	(S)-NHCH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
37	піразин-2-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
38	3-бромпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
39	тіазол-2-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
40	тіазол-2-іл	NH(циклопентил)	Cl	2,4,6-F ₃
41	піразол-1-іл	3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
42	1,2,3-триазол-1-іл	3-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
43	піразол-1-іл	3-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
44	1,2,4-триазол-1-іл	3-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
45	1,2,3-триазол-1-іл	3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃

Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
46	піразол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2-F, 6-Cl
47	1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 6-Cl
48	1,2,4-триазол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2-F, 6-Cl
49	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 6-Cl
50	1,2,3-триазол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2-F, 6-Cl
51	піразол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
52	1,2,4-триазол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
53	4-бромпіразол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
54	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
55	4-метилпіразол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
56	1,2,3-триазол-1-іл	піперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
57	3-амінопіразол-1-іл	NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
58	-C(NH ₂)=NOH	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
59	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл	3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
60	1,2,4-триазол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
61	2-піридил	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
62	2-піридил	NH(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
63	2-піридил	NH(CH(CH ₃)(C ₂ H ₅))	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
64	2-піридил	NH(циклопентил)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
65	2-піридил	(S)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
66	піразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 6-Cl
67	піразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
68	1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
69	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
70	2-метилтіазол-4-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
71	2-метилтіазол-4-іл	NHCH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2,4,6-F ₃
72	2-метилтіазол-4-іл	NH(циклопентил)	Cl	2,4,6-F ₃
73	2-піридил	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OH
74	піразол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
75	1,2,4-триазол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
76	1,2,3-триазол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
77	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
78	піридазин-3-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
79	піридазин-3-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
80	піридазин-3-іл	NH-CH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
81	2-піридил	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
82	2-піридил	(S)-NH-CH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,6-F ₂
83	2-піридил	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂
84	2-піридил	(R)-NH-CH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,6-F ₂
85	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 6-Cl
86	3-нітро-1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
87	піразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 4-CH ₃
88	5-етоксикарбоніл-3-метилпіразол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
89	3-нітро-1,2,4-триазол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
90	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	CH ₃	2,4,6-F ₃
91	1,2,3-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2,4,6-F ₃
92	3-метилпіразол-1-іл	(R)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
93	1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	CH ₃	2,4,6-F ₃

Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
94	3-аміно-1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
95	3-(фуран-2-іл)-4-метилпіразол-1-іл	NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
96	піразол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4,6-F ₃
97	піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 4-CH ₃
98	1,2,4-триазол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2-F, 6-Cl
99	піразол-1-іл	3-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-F, 4-CH ₃
100	1,2,4-триазол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CH(CH ₃) ₂)	Cl	2-F, 4-CH ₃
101	піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
102	піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 4-CH ₃
103	піразол-1-іл	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
104	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
105	піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2,4-F ₂
106	піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-Cl
107	1,2,3-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-Cl
108	піразол-1-іл	NH-CH ₂ CF ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
109	піразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-CH ₃
110	1,2,4-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-CH ₃
111	1,2,3-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-CH ₃
112	-ON=C(CH ₃) ₂	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-CH ₃
113	1,2,4-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2,6-F ₂
114	1,2,3-триазол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2,6-F ₂
115	піразол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
116	1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
117	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
118	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
119	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2-Cl, 4-F
120	4-йодпіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-CH ₃
121	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	Cl	2-F, 4-CH ₃
122	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	Cl	2,4,6-F ₃
123	4-бромпіразол-1-іл	N(CH ₃)-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	2,4,6-F ₃
124	4-бромпіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH	Cl	2,4,6-F ₃
125	піразол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
126	1,2,3-триазол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
127	3-амінопіразол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
128	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
129	тіазол-2-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
130	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(R)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
131	3-амінопіразол-1-іл	N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Cl	2-F, 6-Cl
132	піразол-1-іл	N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Cl	2-Cl, 4-F
133	4-метилпіразол-1-іл	N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Cl	2-Cl, 4-F
134	4-бромпіразол-1-іл	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	Cl	2-Cl, 4-F
135	3-амінопіразол-1-іл	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	Cl	2-Cl, 4-F
136	тіазол-2-іл	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-F, 6-Cl
137	-C(NH ₂)=NOH	(R)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
138	піразол-1-іл	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
139	1,2,3-триазол-1-іл	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
140	піразол-1-іл	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
141	1,2,4-триазол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,4-F ₂

Приклад	R ¹	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
142	піразол-1-іл	N(CH ₃)-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	2,4,6-F ₃
143	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Cl	2-F, 6-CH ₃
144	-C(NH ₂)=NOH	NH-CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
145	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
146	-C(NH ₂)=NOH	NH-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Cl	2,4,6-F ₃
147	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,4,6-F ₃
148	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-F, 6-Cl
149	3-амінопіразол-1-іл	NH-CH ₂ CF ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
150	4-хлорпіразол-1-іл	NH-CH ₂ CF ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
151	3-бензилсульфаніл-1,2,4-триазол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
152	-NHN=CH(CH(CH ₃)C(O)OC ₂ H ₅)	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
153	4-метил-5-оксо-2,5-дигідропіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
154	5-метокси-4-метилпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
155	5-хлор-4-метилпіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
156	піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	CH ₃	2,4,6-F ₃
157	1,2,3-триазол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	CH ₃	2,4,6-F ₃
158	-C(NH ₂)=NOC ₂ H ₅	(R)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
159	-C(O)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
160	5-етоксикарбоніл-3-метилпіразол-1-іл	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	2-F, 4-CH ₃
161	піразол-1-іл	2-метилпіперидин-1-іл	Br	2,4,6-F ₃
162	4-ціанопіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
163	4-ціанопіразол-1-іл	NH-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	Cl	2-F, 6-Cl
164	піразол-1-іл	NH-C ₂ H ₅	Cl	2,4,6-F ₃
165	1,2,3-триазол-2-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Br	2,4,6-F ₃
Приклад	R ¹	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
166	1,2,3-триазол-1-іл	4-метилпіперидин-1-іл	CH ₃	2-F, 6-Cl
167	піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	F	2,4,6-F ₃
168	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	Cl	2-Cl, 4-F
169	-C(S)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-F, 6-Cl
170	-C(NH ₂)=NOCH ₃	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2-Cl, 4-F
171	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	CH ₃	2,4,6-F ₃
172	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 4-F
173	-C(NH ₂)=NOH	NH-CH ₂ CF ₃	Cl	2,4,6-F ₃
174	-C(O)NH(CH ₃)	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
175	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂
176	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-F, 6-Cl
177	-C(NH ₂)=NOCHF ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
178	4-метилтіазол-2-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
179	-C(O)NH ₂	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
180	-C(O)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂
181	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
182	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
183	-C(O)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
184	-C(O)NHC(O)CH ₃	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
185	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
186	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
187	3-аміно-4-ціанопіразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-F, 6-Cl
188	-C(O)NH ₂	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
189	-C(O)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃

Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
190	-C(NH ₂)=NOH	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
191	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
192	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-NO ₂
193	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-F
194	-C(NH ₂)=NOH	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂
195	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂
196	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂
197	-C(NH ₂)=NOCH ₃	4-метилпіперидин-1-іл	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
198	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
199	-C(O)NH ₂	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
200	-C(CH ₃)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
201	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 5-F
202	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 5-F
203	-C(S)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂ , 4-OCH ₃
204	-ON=C(CH ₃) ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
205	1,2,3-триазол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
206	1,2,3-триазол-1-іл	N(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂)	Cl	2,4,6-F ₃
207	піразол-1-іл	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Br	2,4,6-F ₃
208	-C(NH ₂)=NOH	2-метилпіролідин-1-іл	Cl	2-Cl, 4-F
209	-C(CH ₃)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,4,6-F ₃
210	2-оксопіролідин-1-іл	NHCH ₂ CF ₃	Cl	2,4,6-F ₃
211	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 4-F
212	1,2,3-триазол-1-іл	NHCH ₂ CF ₃	Cl	2,4,6-F ₃
213	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2,6-F ₂
Приклад	R ⁴	NR ¹ R ²	Y	(L) _m
214	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-F, 6-Cl
215	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
216	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
217	-C(O)NH ₂	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
218	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-F
219	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NH-CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	Cl	2-Cl, 4-NO ₂
220	-C(NH ₂)=NOH	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 5-F
221	-C(NH ₂)=NOCH ₃	(S)-NHCH(CH ₃)(CF ₃)	Cl	2-Cl, 5-F

Вимірювання інгібування клітинного циклу у HeLa клітинах - методика дослідження:

Клітини HeLa В вирощували у середовищі DMEM (Life Technologies Кат. No 21969-035) доповненому 10% фетальною телячою сироваткою (FCS, Life Technologies Кат. No 10270-106) у флаконах з площею росту 180 см², при 37°C, вологості 92% і атмосфері з 7% вмістом CO₂.

Клітини засівали у кількості 5×10⁴ клітин на лунку 24-лункового планшету. Через двадцять годин додавали сполуки таким чином, щоб кінцева концентрація складала 1×10⁻⁶, 3,3×10⁻⁷, 1,1×10⁻⁷, 3,7×10⁻⁸, 1,2×10⁻⁸ і 1×10⁻⁹ М у кінцевому об'ємі 500 мкл. До 6 лунок окремо додавали ДМСО як контроль. Клітини інкубували разом з сполуками приблизно протягом 20 годин. Потім клітини розглядали під мікроскопом для перевірки загибелі клітин і 24-лунковий планшет потім центрифугували при 1200 об/хв протягом 5 хв. при 20°C, при прискоренні у положенні 7 і руйнуванні у позиції 5 (центрифуга Еппендорфа 5804R).

Надосадкову рідину видаляли і клітини лізували 0,5 мл буфером RNase (10 mM NaCitrate, 0,1% Nonidet NP40, 50 мкг/мл RNase, 10 мкг/мл Propidium iodide) на лунку. Планшети потім інкубували протягом принаймні 30 хв. у темряві при КТ і

зразки потім переносили до FACS пробірок. Зразки підраховували у приладі FACS (Beckton Dickinson) при наступних установочних параметрах:

Настройка параметрів вимірювання приладу FACS Calibur:

Режим прогонки програм: високий

Параметр	Напруга	Зміна сили струму	Режим
FSC	E01	2,5	lin
SSC	350	1	lin
FI1			
FI2	430	2	lin
FI3			
FI2-A	-	1	lin
FI2-W	-	3	lin
DDM параметр			FI2

Співвідношення клітин у Go/G₁-фазі - C₂/M-фазі підраховували і порівнювали із значеннями для контролів (ДМСО). Результати представлені у таблиці 2 як значення IC₅₀ підраховані на основі кривої на графіку залежності концентрації від співвідношення клітинного циклу і визначали концентрацію сполуки, при якій після обробки сполукою, гине 50% клітин у клітинному циклі.

Експерименти на інших лініях клітин (MCF-7 і COLO 205) були проведені за такою ж методикою, за винятком того, що їх інкубували з ростовим се-

47

87895

48

редовищем, запронованим у наборі American Tissue Culture ліній клітин такого типу.

Приклад	IC ₅₀ [нМ]
1	4,8
2	48
3	31
4	41
5	4,6
6	17
7	21
8	13
9	13
10	47
11	42
12	6,9
13	16
14	14
15	43
16	46
17	45
18	39
19	16
20	39
21	25
22	32
23	39
24	50
25	24
26	38
27	3,5
28	17
29	17
30	48
31	49
32	43
33	11
34	25
35	36
36	7,4
37	32
38	24

Приклад	IC ₅₀ [нМ]
39	26
40	23
41	38
42	18
43	19
44	18
45	17
46	38
47	26
48	13
49	10
50	9,1
51	6,5
52	22
53	26
54	23
55	26
56	11
57	5,8
58	26
59	43
60	19
61	21
62	23
63	22
64	21
65	20
66	37
67	13
68	20
69	21
70	35
71	25
72	46
73	11
74	13
75	14
76	7,6
77	35

49

Приклад	IC ₅₀ [нМ]
78	21
79	21
80	26
81	34
82	30
83	37
84	27
85	21
86	24
87	39
88	44
89	47
90	27
91	20
92	26
93	39
94	25
95	39
96	29
97	13
98	46
99	39
100	40
101	33
102	50
103	39
104	47
105	45
106	12
107	39
108	16
109	25
110	25
111	29
112	21
113	49
114	41
115	23
116	42

87895

50

Приклад	IC ₅₀ [нМ]
117	19
118	32
119	48
120	25
121	50
122	46
123	49
124	45
125	38
126	38
127	37
128	38
129	14
130	1,8
131	48
132	46
133	41
134	50
135	18
136	29
137	1,5
138	23
139	26
140	20
141	46
142	39
143	32
144	25
145	23
146	32
147	41
148	34
149	41
150	50
151	8,3
152	24
153	27
154	26
155	22

Приклад	IC ₅₀ [нМ]
156	15
157	19
158	44
159	23
160	31
161	50
162	17
163	30
164	48
165	30
166	42
167	20
168	36
169	41
170	59
171	54
172	21
173	18
174	42
175	18
176	20
177	21
178	20
179	53
180	41
181	6,0
182	11
183	53
184	51
185	30
186	33
187	39
188	30

189	30
190	26
191	12
192	30
193	9,0
194	21
195	20
196	38
197	42
198	15
199	33
200	47
201	30
202	38
203	47
204	23
205	8,3
206	20
207	15
208	56
209	18
210	39
211	24
212	53
213	51
214	18
215	14
216	27
217	23
218	29
219	29
220	36
221	30