

UA⁽¹⁹⁾

C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки R², -(C₂-C₆)алкеніл і -(C₂-C₆)алкініл необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵, і за умови, що гетероатом зазначених вище необов'язкових залишків R² не може бути зв'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншим гетероатомом; R¹ і R², взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл або -(C₂-C₉)гетероцикліл, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки -(C₂-C₆)алкенілу і -(C₂-C₆)алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵, і зазначена циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути зв'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, який зв'язаний з іншим гетероатомом; R³ означає замісник, вибраний з групи, яка складається з:

(a) водню;

(b) -(C₆-C₁₀)арилу або -(C₁-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-Р(О)(О(С₁-С₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)O(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

(c) -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероциклілу, необов'язково

заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-Р(О)(О(С₁-С₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкіл, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-О(С₁-С₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероцикліл необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

(d) -(C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-Р(О)(О(С₁-С₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-О(С₁-С₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₁-C₆)алкіл необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл; і де кожний замісник, залишок або елемент R³(b)-(d) необов'язково заміщений одним-трьома радикалами, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)циклоалкілу, -O(C₂-C₉)гетероциклілу, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -

$\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ і $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників, залишків, елементів або радикалів R^3 (b)-(d) не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншим гетероатомом; і де R^5 і R^6 зазначених груп $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ і $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклі; R^4 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу і $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу; де зазначені замісники R^4 , (C_1-C_6) алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл і $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5_2$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^5$ і $-\text{CONR}^5\text{R}^6$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників R^4 не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншим гетероатомом; і де R^5 і R^6 зазначеної групи $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкіл або $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл; кожний з R^5 і R^6 означають замісники, незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу; де зазначені замісники R^5 або R^6 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-\text{NH}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу) $_2$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу) $_2$, $-\text{N}((\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу) $_2$, $-\text{N}((\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу) $_2$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу) $_2$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^7$ і $-\text{CONR}^7\text{R}^8$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^5 або R^6 не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншими гетероатомами; і де R^7 і R^8 зазначеної групи $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил; R^5 і R^6 , взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкіл або $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ і $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$, де зазначені залишки R^2 , $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл і $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл можуть бути необов'язково заміщені однією-трьома групами R^5 ; і п дорівнює 1.

циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(\text{C}=\text{O})$, $-\text{SO}_2$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}-$, $-\text{NH}-$ і $-\text{NR}^5$; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який зв'язаний з іншим гетероатомом; R^7 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу; де зазначені замісники R^7 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NR}^5_2$ і $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^7 не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який зв'язаний з іншим гетероатомом; R^8 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилу і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарилу; де зазначені радикали R^8 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^9$, $-\text{NR}^9_2$, OR^9 , $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CNH}_2$, $-\text{CONHR}^{10}$ і $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^8 не може бути зв'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншим гетероатомом; і де R^{10} і R^{11} в $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл; кожний з R^9 і R^{10} означає $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, і взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, вони можуть утворювати $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл; і R^{11} означає водень або $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.

2. Сполука за п. 1, в якій R^1 вибраний з водню, гідрокси і $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ і $-\text{CONR}^5\text{R}^8$; R^2 є воднем або $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілом, необов'язково заміщеним одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкінілу, $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілу, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероциклілу, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ і $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$, де зазначені залишки R^2 , $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл і $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл можуть бути необов'язково заміщені однією-трьома групами R^5 ; і п дорівнює 1.

3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R^3 означає $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил або $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи,

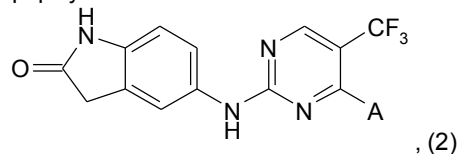
яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $P(O)(O(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NHSO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_1-C_6)$ алкілу), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу), $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)O(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)O(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)O(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)O(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкіл- $O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2NH(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-SO_2N((C_3-C_6)$ циклоалкілу) $_2$, $-SO_2NR^5R^6$ і $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкіл- (C_6-C_{10}) арилу; де зазначений $-(C_6-C_{10})$ арил або $-(C_1-C_9)$ гетероарил необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; і R^5 і R^6 зазначеної $R^3(b)$ -групи NR^5R^6 , взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R^3 вибраний з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_2-C_9) гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $P(O)(O(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-NR^5R^6$, $-NSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NHSO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_1-C_6)$ алкілу), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу), $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)O(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)O(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)O(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)O(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкіл- $O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2NH(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-SO_2N((C_3-C_6)$ циклоалкілу) $_2$, $-SO_2NR^5R^6$ і $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкіл- (C_6-C_{10}) арилу; де зазначений $-(C_6-C_{10})$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_2-C_9) гетероциклілу необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; і R^5 і R^6 зазначеної $R^3(b)$ -групи NR^5R^6 , взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу.

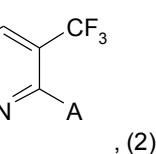
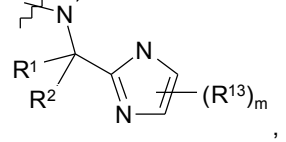
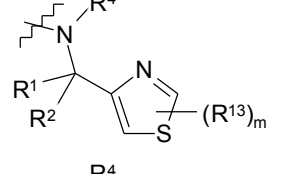
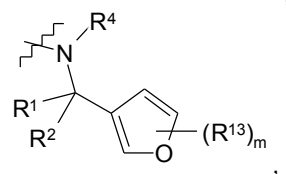
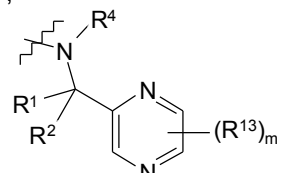
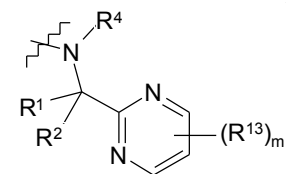
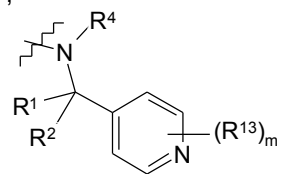
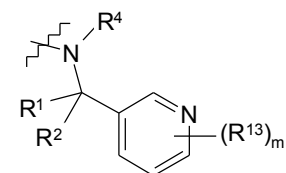
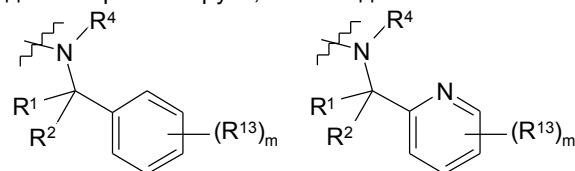
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R^3 означає $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-NSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NHSO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_1-C_6)$ алкілу), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу), $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-$

$C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2NH(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-SO_2N((C_3-C_6)$ циклоалкілу) $_2$ і $-SO_2NR^5R^6$.

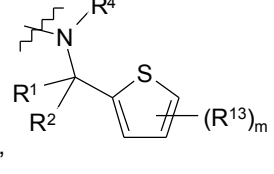
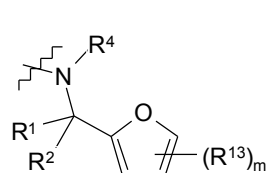
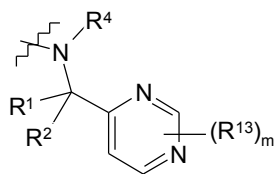
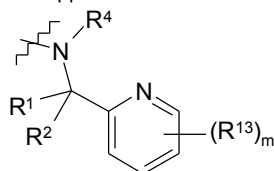
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули 2

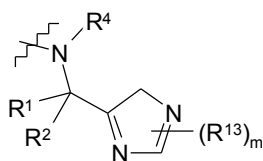


де А вибраний з групи, яка складається з:

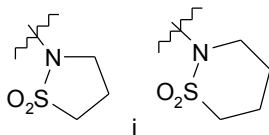


де А вибраний з групи, яка складається з:

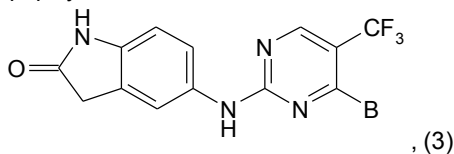




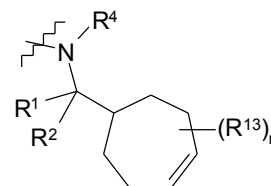
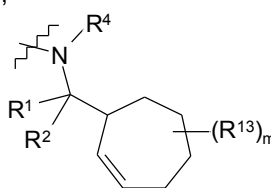
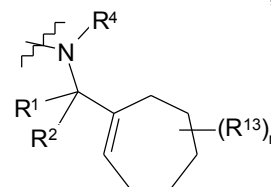
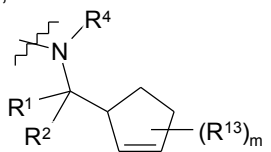
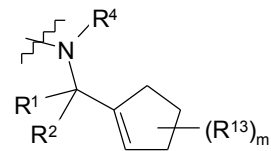
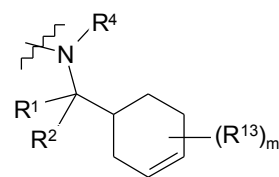
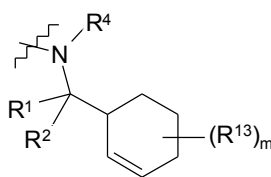
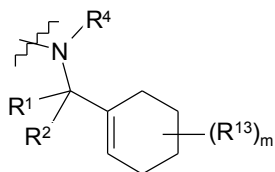
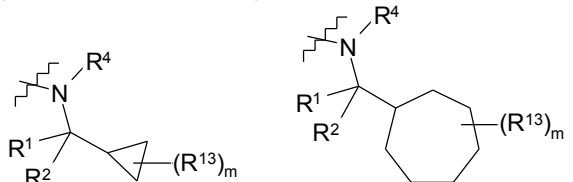
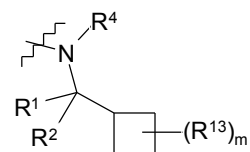
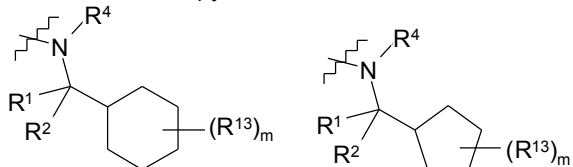
де m є цілим числом від 0 до 3, і R^{13} означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, (C_1-C_9) гетероарилу, (C_2-C_9) гетероциклілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $SO_2-(C_1-C_6)$ алкілу, $SO_2(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $NHSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $N((C_1-C_6)алкіл)(SO_2(C_1-C_6)алкілу))$, $N((C_3-C_7)циклоалкіл)(SO_2(C_1-C_6)алкілу))$, $N(C_1-C_6)алкіл(SO_2(C_3-C_7)циклоалкілу)$, $N((C_3-C_7)циклоалкіл)(SO_2(C_3-C_7)циклоалкілу)$, $OSO_2(C_1-C_6)алкілу$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)алкілу$, $SO_2NH(C_3-C_7)циклоалкілу$, $SO_2NR^5R^6$, $SO_2N((C_1-C_6)алкілу)_2$, CF_3 , $CO-(C_1-C_6)алкілу$, $CO-(C_3-C_7)циклоалкілу$, $COCF_3$, $CO_2(C_1-C_6)алкілу$,



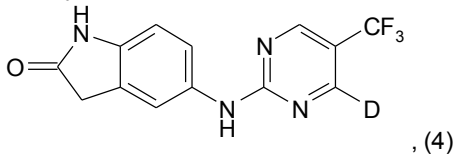
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули 3



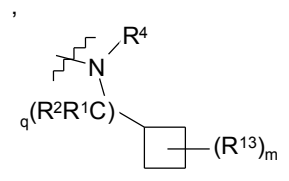
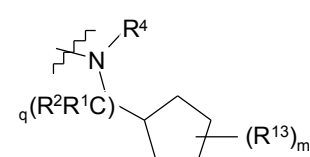
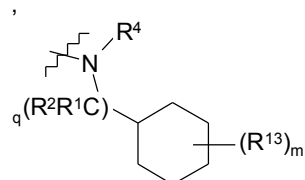
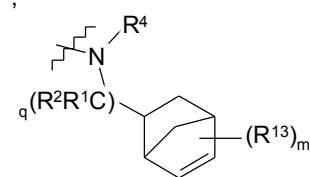
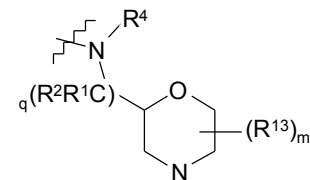
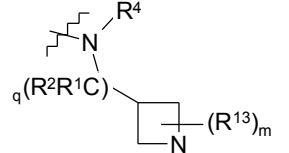
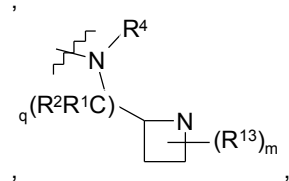
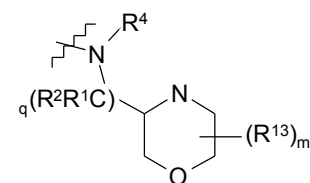
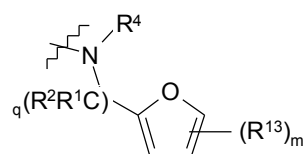
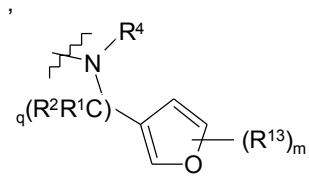
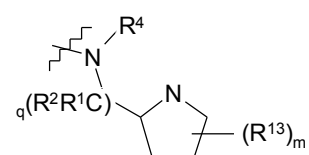
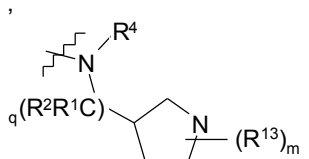
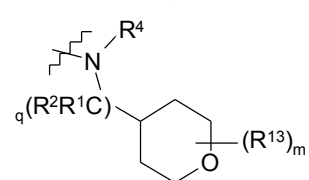
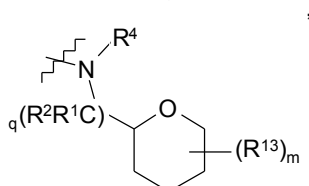
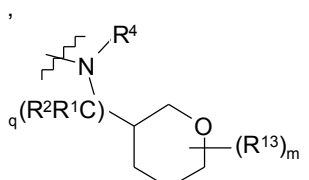
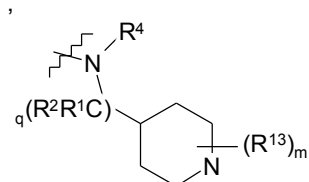
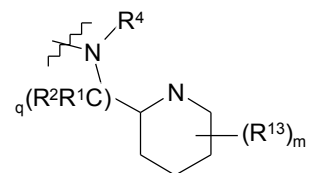
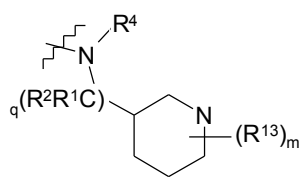
де B вибраний з групи, яка складається з:

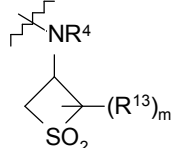
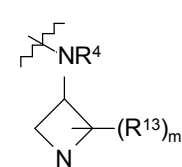
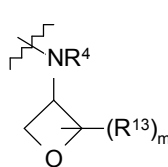
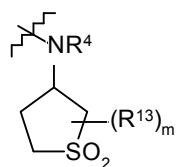
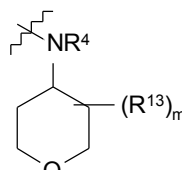
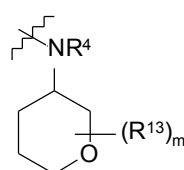
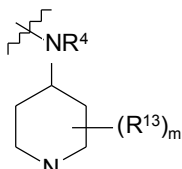
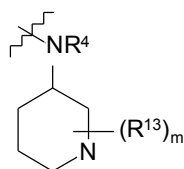
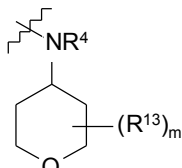
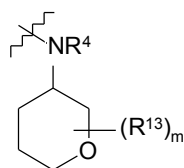
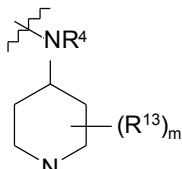
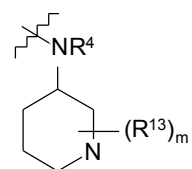
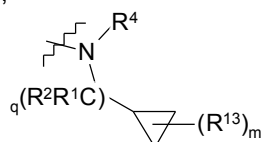
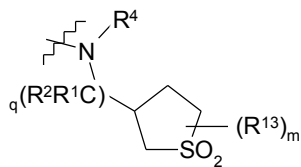
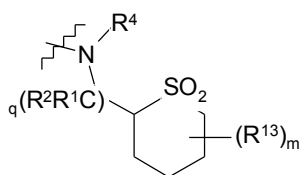


8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули 4



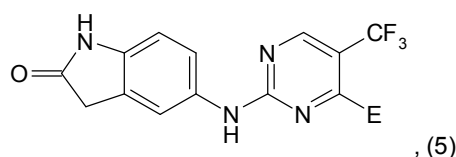
де D вибраний з групи, яка складається з:



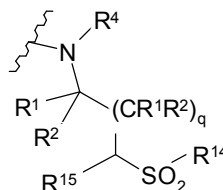


де q означає ціле число від 1 до 2.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули 5



де E вибраний з групи, яка складається з:



де R¹⁴ вибраний з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу і (C₂-C₉)гетероциклілу, і R¹⁵ вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу і (C₂-C₉)гетероциклілу.

10. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

5-[4-(3-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}аміду етансульфонові кислоти;
5-{4-[(ізохроман-1-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-{4-[2-(піридин-3-ілокси)пропіламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензолсульфонамід;
5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}фенілметансульфонамід;
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід;
5-{4-[(4-метансульфонілморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(3-метансульфонілметилбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-{4-[(1-метансульфонілпіролідін-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід;
5-{4-[2-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-{4-[(4-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(3-ізопропоксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-(4-фтор-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)-N-метилметансульфонамід;
 5-{4-[(1-метансульфонілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(6-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(5-метансульфонілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-(2-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(1-піримідин-2-ілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[2-(1-метансульфонілпіридин-2-іламіно)]етиламіно}-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-(2-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;

5-{4-[(1-метансульфонілпіролідин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-метил-N-(2-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 N-метил-N-(2-метил-6-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 5-{4-(2-гідроксіндан-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(1-гідроксициклопентилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[2-гідрокси-2-(1-метансульфонілпіридин-2-іламіно)]етиламіно}-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону і
 N-метил-N-(3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}піридин-2-іл)метансульфонамід.
 11. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, який включає в себе введення зазначеному ссавцеві кількості сполуки за п. 1, що є ефективною при лікуванні аномального росту клітин.
 12. Фармацевтична композиція для лікування аномального росту клітин у ссавця, яка містить кількість сполуки за п. 1, що є ефективною при лікуванні аномального росту клітин, і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до нових похідних піримідину, які застосовні для лікування патологічного зростання клітин, такого як у випадку злоякісної пухлини, у ссавців. Даний винахід також відноситься до способу застосування таких сполук для лікування патологічного зростання клітин у ссавців, зокрема, у людини, і до фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки.

Відомо, що клітина може стати канцерогенною в силу трансформації частини її ДНК в онкоген (тобто ген, який при активації приводить до утворення злоякісних пухлинних клітин). Багато які онкогени кодують білки, які є атипічними тирозинкіназами, здатними викликати трансформацію клітин. Альтернативно, понадекспресія нормальної протоонкогенної тирозинкінази також може приводити до проліферативних розладів, іноді приводячи до злоякісного фенотипу.

Рецепторні тирозинкінази є ферментами, які пронизують клітинну мембрану і мають позаклітинний зв'язувальний домен для факторів росту, таких як епідермальний фактор росту, трансмембранний домен, і внутрішньоклітинну частину, яка функціонує як кіназа, фосфорилуючи специфічні залишки тирозину в білках і тому впливаючи на проліферацію клітин. Інші рецепторні тирозинкінази включають c-verbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr і VEGFR. Відомо, що такі

кінази часто аномально експресуються в розповсюджених злоякісних пухлинах людини, таких як рак молочної залози, рак шлунково-кишкового тракту, такий як рак ободової кишки, прямої кишки або шлунку, лейкоз і рак яєчника, бронхів або підшлункової залози. Також показано, що рецептор епідермального фактора росту (EGFR), що володіє тирозинкіназою активністю, мутований і/або понадекспресується в багатьох злоякісних пухлинах людини, таких як пухлини головного мозку, легенів, сквамозних клітин, сечового міхура, шлунку, молочної залози, голови і шиї, стравоходу, гінекологічні пухлини і пухлини щитовидної залози.

Відповідно, було з'ясовано, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ застосовні як виборчі інгібітори зростання злоякісних клітин ссавців. Наприклад, ербстатин, інгібітор тирозинкінази, у бестимусних мишей nude вибірково послабляє зростання трансплантованої карциноми молочної залози людини, яка експресує тирозинкіназу рецептора епідермального фактора росту (EGFR), але не впливає на зростання іншої карциноми, що не експресує рецептор EGF. Таким чином, виборчі інгібітори деяких рецепторних тирозинкіназ застосовні для лікування патологічного зростання клітин, зокрема, злоякісної пухлини, у ссавців. Крім рецепторних тирозинкіназ, виборчі інгібітори деяких нерцепторних тирозинкіназ, таких як FAK (кіназа фокальної адгезії), lck, src, abl, або

серин/треонінових кіназ (наприклад, циклізалежні кінази) застосовні для лікування патологічного зростання клітин, зокрема, злоякісної пухлини, у ссавців. FAK також відома, як тирозинова протеїнкіназа 2, PTK2.

Переконаливий доказ свідчить, що FAK, цитоплазматична нерцепторна тирозинкіназа, відіграє важливу роль у шляхах сигнальної трансдукції клітина-матрикс [Clark і Brugge 1995, Science 268: 233-239] і її аномальна активація пов'язана зі збільшенням метастатичного потенціалу пухлин [Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755]. FAK першопочатково ідентифікована як білок з молекулярною масою 125кДа, високофосфорильований по тирозину в клітинах, трансформованих v-Src. Згодом виявили, що FAK є тирозинкіназою, що локалізована у фокальні адгезії, які є точками контакту між культивованими клітинами і підлягаючим субстратом і місцями інтенсивного фосфорилування тирозину. FAK фосфорилується і таким чином активується у відповідь на зв'язування позаклітинного матриксу (ECM) з інтегринами. Нещодавно дослідження показали, що збільшення рівнів мРНК FAK супроводжувалось інвазивною трансформацією пухлин, а ослаблення експресії FAK (за допомогою застосування антисмислових олігонуклеотидів) індукуює апоптоз пухлинних клітин [Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418]. Крім того, що FAK експресується в більшості типів тканин, виявлені підвищені рівні FAK у більшості злоякісних пухлин людини, зокрема, у високоінвазивних метастазах.

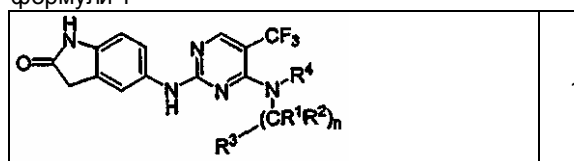
Також показано, що різні сполуки, такі як похідні стиrolу, мають властивості інгібіторів тирозинкіназ. П'ять публікацій Європейських патентів, а саме [EP 0566226 A1 (опублікований 20 жовтня 1993 року), EP 0602851 A1 (опублікований 22 червня 1994 року), EP 0635507 A1 (опублікований 25 січня 1995 року), EP 0635498 A1 (опублікований 25 січня 1995 року) і EP 0520722 A1 (опублікований 30 грудня 1992 року)], відносяться до деяких біциклічних похідних, зокрема, похідних хіназоліну, що володіє протипухлинними властивостями, які є результатом їх інгібуючих властивостей у відношенні тирозинкінази. Також [міжнародна заявка на видачу патенту WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992 року)] відносяться до деяких біс-, моно- і біциклічних арильних і гетероарильних сполук як інгібіторів тирозинкінази, які застосовні для тих же цілей. [Міжнародні заявки на видачу патентів WO 96/16960 (опублікована 6 червня 1996 року), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996 року), WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997 року), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998 року), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998 року) і WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998 року)] також відносяться до заміщених біциклічних гетероароматичних похідних як інгібіторів тирозинкінази, які застосовні для тих же цілей.

[Заявка на видачу патенту США з реєстраційним №60/435670, подана 20 грудня

2002 року (№ справи патентного повіреного PC25339)], відноситься до широкого класу нових похідних піримідину, які є виборчими інгібіторами FAK. Як такі зазначені сполуки застосовні для лікування патологічного зростання клітин.

Таким чином, існує необхідність у додаткових виборчих інгібіторах деяких рецепторних і нерцепторних тирозинкіназ, застосовних для лікування патологічного зростання клітин, такого як злоякісна пухлина, у ссавців. Даний винахід відноситься до нових похідних піримідину, які є виборчими інгібіторами нерцепторної тирозинкінази FAK і застосовні для лікування патологічного зростання клітин.

Даний винахід відноситься до сполуки формули 1



або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків,

де n означає ціле число від 1 до 3;

кожний R¹ означає замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)циклоалкілу, -O(C₂-C₉)гетероциклілу, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників R¹ не може бути зв'язаний sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і зазначені замісники R¹, групи -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероцикліл, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷ необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶ і -CONR⁵R⁸; за умови, що гетероатом зазначених вище необов'язкових залишків R¹ не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом;

кожний R² означає замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵ і -CONR⁵R⁶; за умови, що гетероатом кожного із зазначених вище замісників R² не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом; і зазначені замісники R², -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵ і -CONR⁵R⁶ необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -C=N-OH, -C=N-

O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки R², -(C₂-C₆)алкеніл і -(C₂-C₆)алкініл необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵; і за умови, що гетероатом зазначених вище необов'язкових залишків R² не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, зв'язаним з іншим гетероатомом;

R¹ і R², разом взяті з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл або -(C₂-C₉)гетероцикліл, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки -(C₁-C₆)алкенілу і -(C₂-C₆)алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵, і зазначена циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

R³ є придатним замісником, включаючи без обмеження замісник, вибраний з групи, яка складається з:

(а) водню;

(б) -(C₆-C₁₀)арилу або -(C₁-C₉)гетероарилу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

(с) -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₆-C₁₀)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероцикліл необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

(d) -(C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₁-C₆)алкіл необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₁-C₆)гетероцикліл;

і де кожний замісник, залишок або елемент R³ (b)-(d) необов'язково заміщений одним-трьома радикалами, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)циклоалкілу, -O(C₂-C₉)гетероциклілу, -C=N-OH,

$-C=H-O((C_1-C_6)\text{алкілу}), -NR^5R^6, -SR^7, -SOR^7, -SO_2R^7, -CO_2R^5, -CONR^5R^6, -SO_2NR^5R^6, -NHCOR^5, -NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників, залишків, елементів або радикалів R^3 (b)-(d) не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R^5 і R^6 зазначених груп $-NR^5R^6, -CONR^5R^6, -SO_2NR^5R^6$ і $-NR^5CONR^5R^6$, разом взяті в атомах, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі;

R^4 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу і $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу; де зазначені замісники R^4 , (C_1-C_6) алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл і $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-CN$, $-NR^5_2$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$ і $-CONR^5R^8$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників R^4 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R^5 і R^8 зазначеної групи $-CONR^5R^8$, разом взяті в атомах, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл або $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі;

кожний з R^5 і R^6 означає замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; де зазначені замісники R^5 і R^6 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-NH(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-NH(C_6-C_{10})$ арили, $-NH(C_1-C_9)$ гетероарили, $-N((C_1-C_6)алкілу)_2$, $-N((C_3-C_7)циклоалкілу)_2$, $-N((C_2-C_9)гетероциклілу)_2$, $-N((C_6-C_{10})арили)_2$, $-N((C_1-C_9)гетероарили)_2$, $-O(C_1-C_6)алкілу$, $-O(C_3-C_7)циклоалкілу$, $-O(C_2-C_9)гетероциклілу$, $-O(C_6-C_{10})арили$, $-O(C_1-C_9)гетероарили$, $-(C_3-C_7)циклоалкілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклілу$, $-CO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$ і $-CONR^5R^8$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^5 або R^6 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншими гетероатомами; і де R^7 і R^8 зазначеної групи $-CONR^5R^8$ разом взяті в атомах, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_1-C_9)$ гетероарили;

R^5 і R^6 , разом взяті з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл або $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)алкілу)$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)циклоалкілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклілу$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$, де зазначені залишки -

(C_2-C_6) алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R^7 , і зазначена циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

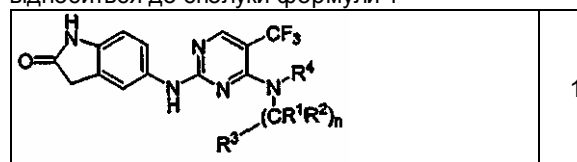
R^7 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; де зазначені замісники R^7 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR^5_2$ і $-O(C_1-C_6)алкілу$, за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^7 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

R^8 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; де зазначені радикали R^8 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CN$, $(C_1-C_6)алкілу$, $-NH_2$, $-NHR^9$, $-NR^9_2$, OR^9 , $-(C_3-C_7)циклоалкілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклілу$, $-CO_2R^{10}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{10}$ і $-CONR^{10}R^{11}$; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R^8 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R^{10} і R^{11} в $-CONR^{10}R^{11}$, разом взяті в атомах, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі;

кожний з R^9 і R^{10} означає $-(C_1-C_6)$ алкіл, і разом взяті в атомах, з якими вони зв'язані, вони можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероциклілі; і

R^{11} означає водень або $-(C_1-C_6)$ алкіл.

У переважному варіанті даний винахід відноситься до сполуки формули 1



або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків,

де n означає ціле число від 1 до 3;

кожний R^1 означає замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_6)$ гетероциклілу, $-O(C_1-C_6)алкілу$, $-O(C_3-C_7)циклоалкілу$, $-O(C_2-C_9)гетероциклілу$, $-NR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$; за умови, що гетероатом зазначених вище

замісників R^1 не може бути зв'язаний sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і зазначені замісники R^1 , групи $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-NR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$ і $-CONR^5R^8$, за умови, що гетероатом зазначених вище необов'язкових залишків R^1 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом;

кожний R^2 означає замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$ і $-CONR^5R^6$, за умови, що гетероатом кожного із зазначених вище замісників R^2 не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом; і зазначені замісники R^2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2R^5$, і $-CONR^5R^6$, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)$ алкілу), $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$, де зазначені залишки R^2 , $-(C_2-C_6)$ алкеніл і $-(C_2-C_6)$ алкініл, необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R^5 ; і за умови, що гетероатом зазначених вище необов'язкових залишків R не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом;

R^1 і R^2 , разом взяті з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл або $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)$ алкілу), $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$, де зазначені залишки $-(C_2-C_6)$ алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R^5 , і зазначена циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

R^3 означає замісник, вибраний з групи, яка складається з:

(а) водню;

(b) $-(C_6-C_{10})$ арилу або $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $P(O)(O(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NHSO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2-C_1-C_6)$ алкілу), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу), $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)O(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)O(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)O(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)O(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)(C_1-C_6)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2NH(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-SO_2N((C_3-C_6)$ циклоалкілу) $_2$, $-SO_2NR^5R^6$ і $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкіл- (C_6-C_{10}) арилу; де зазначений $-(C_6-C_{10})$ арил або $-(C_1-C_9)$ гетероарил необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; і R^5 і R^6 зазначеної $R^3(b)$ -групи NR^5R^6 , разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл;

(c) $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_2-C_9) гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $P(O)(O(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-NR^5R^6$, $-NSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NHSO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2-C_1-C_6)$ алкілу), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $(SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу), $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-(CO)O(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(CO)O(C_6-C_{10})$ арилу, $-(CO)O(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(CO)O(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(CO)(C_1-C_6)$ алкіл- $O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2NH(C_3-C_6)$ циклоалкілу, $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-SO_2N((C_3-C_6)$ циклоалкілу) $_2$, $-SO_2NR^5R^6$ і $-SO_2N(C_1-C_6)$ алкіл- (C_6-C_{10}) арилу; де зазначений $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл і $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_2-C_9) гетероцикліл необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ і $-NR^5$; і R^5 і R^6 зазначеної $R^3(b)$ -групи NR^5R^6 , разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл;

(d) $-(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $P(O)(O(C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_2-$

C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO)(C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₁-C₆)алкіл необов'язково перерваний одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл; і де кожний замісник, залишок або елемент R³ (b)-(d) необов'язково заміщений одним-трьома радикалами, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкілу, -O(C₂-C₉)гетероциклілу, -C-N-OH, -C-N-O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників, залишків, елементів або радикалів R⁵ (b)-(d) не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R⁵ і R⁶ зазначених груп -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶ і -NR⁵CONR⁵R⁶, разом взяті в атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

R⁴ означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу і -(C₂-C₉)гетероциклілу; де зазначені замісники R⁴, (C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл і -(C₂-C₉)гетероцикліл, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, -(C₁-C₆)алкілу, -CN, -NR⁵₂, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₆)гетероциклілу, -CO₂R⁵ і -CONR⁵R⁶; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників R⁴ не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R⁵ і R⁶ зазначеної групи -CONR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₃-C₁₀)циклоалкіл або -(C₂-C₉)гетероцикліл;

кожний з R⁵ і R⁶ означають замісники, незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; де зазначені замісники R⁵ або R⁶, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, необов'язково заміщені одним-

трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NH(C₁-C₆)алкілу, -NH(C₃-C₇)циклоалкілу, -NH(C₂-C₉)гетероциклілу, -NH(C₆-C₁₀)арилу, -NH(C₁-C₉)гетероарилу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, -N(C₃-C₇)циклоалкілу)₂, -N(C₂-C₉)гетероциклілу)₂, -N((C₆-C₁₀)арилу)₂, -N((C₁-C₉)гетероарилу)₂, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)циклоалкілу, -O(C₂-C₉)гетероциклілу, -O(C₆-C₁₀)арилу, -O(C₁-C₉)гетероарилу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁷, -CONH₂, -CONHR⁷ і -CONR⁷R⁸; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R⁵ або R⁶ не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншими гетероатомами; і де R⁷ і R⁸ зазначеної групи -CONR⁷R⁸, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₁-C₉)гетероарил;

R⁵ і R⁶, разом взяті з атомом(ами), з яким вони зв'язані, можуть утворювати циклічну групу, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл або -(C₂-C₉)гетероцикліл, де зазначена циклічна група необов'язково заміщена одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)алкілу), -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки -(C₂-C₆)алкенілу і -(C₂-C₆)алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁷, і зазначена циклічна група необов'язково перервана одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; за умови, що будь-який із зазначених вище залишків або елементів циклічної групи не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

R⁷ означає замісник, вибраний з групи, яка складається з -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; де зазначені замісники R⁷, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NR⁵₂ і -O(C₁-C₆)алкілу, за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R⁷ не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, який пов'язаний з іншим гетероатомом;

R⁸ означає замісник, вибраний з групи, яка складається з водню, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; де зазначені радикали R⁸, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, необов'язково заміщені одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NH₂, -NHR⁹, -NR⁹₂, OR⁹, -(C₃-

C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R¹⁰, -CONH₂, -CONHR¹⁰ і -CONR¹⁰R¹¹; за умови, що гетероатом зазначених вище замісників або залишків R⁸ не може бути пов'язаний з sp³-гібридизованим атомом вуглецю, пов'язаним з іншим гетероатомом; і де R¹⁰ і R¹¹ в -CONR¹⁰R¹¹, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл;

кожний з R⁹ і R¹⁰ означає -(C₁-C₆)алкіл, і разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, вони можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл; і

R¹¹ означає водень або -(C₁-C₆)алкіл.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які ідентичні сполукам, зазначеним у формулі 1, не вважаючи того факту, що один або декілька атомів замінені атомом, що має масу атома і масове число, яке відрізняється від маси атома і масового числа, що звичайно зустрічається в природі. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки відповідно до винаходу, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F і ³⁶Cl, відповідно. Сполуки згідно з даним винаходом, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук або зазначених проліків, які містять зазначені вище ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, входять в обсяг даного винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом, наприклад, сполуки, у які включені такі радіоактивні ізотопи, як ³H і ¹⁴C, застосовні в аналізах тканинного розподілу лікарського засобу та/або субстрату. Ізотопи тритію, тобто ³H, і вуглецю-14, тобто ¹⁴C, особливо переважні через простоту їх одержання і можливостей реєстрації. Крім того, заміщення більше важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ²H, може давати деякі терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного часу півжиття in vivo, або через потребу в більш низьких дозах, і отже може бути переважним у деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки формули 1 відповідно до даного винаходу і їх проліки в загальному можуть бути одержані при здійсненні способів, описаних нижче на схемах і/або у прикладах і одержаннях, шляхом заміни немічених ізотопами реагентів легко доступними міченими ізотопами реагентами.

Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули 1. Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей зазначених вище основних сполук відповідно до даного винаходу, є кислоти, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі солі, як хлорид, бромід, йодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислий цитрат, тартрат, бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат і памоат [тобто 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Винахід також відноситься до основно-адитивних солей формули 1. Хімічними основами, які можуть бути використані як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних солей основ зазначених сполук формули 1, які є кислотними по своїй природі, є основи, які утворюють нетоксичні солі основ таких сполук. Такі нетоксичні солі основ включають, але не обмежені зазначеними, солі, одержані з таких фармакологічно прийнятних катіонів, як катіони лужних металів (наприклад, калію і натрію) і катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію і магнію), амонію або водорозчинні солі приєднання амінів, таких як N-метилглуксамін (меглумін), і солі нижчого алканоламонію та інші солі основ фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Фраза «фармакологічно прийнятна сіль(солі)» у використовуваному в даному описі розумінні, якщо не обговорено особливо, включає солі кислотних і основних груп, які можуть бути утворені зі сполуками згідно з даним винаходом. Сполуки згідно з даним винаходом, які є основами по своїй природі, здатні утворювати безліч солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук, є кислоти, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі солі, як гідрохлорид, гідробромід, гідродидрид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, кислий цитрат, тартрат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глютамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат і памоат [тобто 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)]. Сполуки згідно з даним винаходом, які містять залишок основи, такий як аміногрупа, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, крім кислот, зазначених вище.

Даний винахід також охоплює фармацевтичні композиції, що містять проліки сполук формули 1. Сполуки формули 1, що мають вільні аміно-, амід-, гідрокси- або карбоксильні групи, можуть бути перетворені в проліки. Проліки включають сполуки, у яких є залишок амінокислоти або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, які ковалентно зв'язані за допомогою пептидних зв'язків з вільною аміногрупою, гідроксигрупою або групою карбонової кислоти сполук формули 1. Амінокислотні залишки включають 20 амінокислот, що зустрічаються в природі, які звичайно називають трибуквеними символами, а також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Проліки також включають

сполуки, у яких карбонати, карбамати, амідни і складні алкілові ефіри ковалентно пов'язані із зазначеними вище замісниками формули 1 за допомогою утворення бічного ланцюга проліки у атома вуглецю карбонільної групи.

Даний винахід також охоплює сполуки формули 1, що містять захисні групи. Фахівцям в даній галузі також буде зрозуміло, що сполуки відповідно до винаходу також можна одержати з деякими захисними групами, які застосовні для очищення або зберігання і можуть бути вилучені перед введенням пацієнтові. Захист і видалення захисту функціональних груп описані [в «Protective Groups in Organic Chemistry», J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) і в «Protective Groups in Organic Synthesis», 3rd edition, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)].

Сполуки відповідно до даного винаходу включають всі стереоізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) і всі оптичні ізомери сполук формули 1 (наприклад, R- і S-енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні та інші суміші таких ізомерів.

Сполуки, солі і проліки згідно з даним винаходом можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну форму та імінну форму і форму кетону і енаміну, і їх геометричні ізомери і суміші. Всі такі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу. У розчині таутомери існують у вигляді сумішей набору таутомерів. У твердій формі звичайно переважає один таутомер. Навіть якщо може бути описаний один таутомер, даний винахід включає всі таутомери даних сполук.

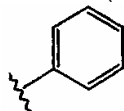
Даний винахід також включає атропізомери згідно з даним винаходом. Атропізомери відносяться до сполук формули 1, які можуть бути розділені в поворотні ізомери.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити олефіноподобні подвійні зв'язки. У тому випадку, коли присутні такі зв'язки, сполуки відповідно до винаходу існують у цис- і транс-конфігураціях і у вигляді їх сумішей.

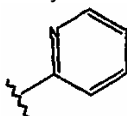
Мається на увазі, що «придатний замісник» означає хімічно і фармацевтично прийнятну функціональну групу, тобто залишок, що не впливає негативно на біологічну активність пропонованих у винаході сполук. Такі придатні замісники звичайно можуть бути вибрані фахівцями в даній галузі. Ілюстративні приклади придатних замісників включають, але не обмежені зазначеними, групи галогену, перфторалкільні групи, перфторалкоксигрупи, алкільні групи, алкенільні групи, алкінільні групи, гідрокси, оксогрупи, меркаптогрупи, алкілтіогрупи, алкоксигрупи, арильні або гетероарильні групи, арилоксигрупи або гетероарилоксигрупи, аралкільні або гетероаралкільні групи, аралкокси- або гетероаралкоксигрупи, HO-C(=O)-групи, аміногрупи, алкіл- і діалкіламіногрупи, карбамоїльні групи, алкілкарбонільні групи, алкоксикарбонільні групи, алкіламінокарбонільні групи, діалкіламінокарбонільні групи, арилкарбонільні групи, арилоксикарбонільні групи, алкілсульфонільні групи, арилсульфонільні групи і

тому подібні. Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що багато замісників можуть бути заміщені додатковими замісниками. Наступні приклади придатних замісників включають замісники, перераховані у визначенні сполук формули 1, включаючи певні вище R¹-R¹¹.

Термін «перерваний» відноситься до сполук, у яких атом вуглецю в циклі замінений елементом, вибраним з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵. Наприклад, якщо R⁷ означає -(C₆-C₁₀) арил, такий як



то цикл може бути перерваний або може бути зроблена заміна гетероатомом азоту з утворенням наступного циклу:



так, що атом вуглецю в циклі замінюється гетероатомом азоту. Сполуки відповідно до винаходу можуть вміщати до трьох таких замін або переривань.

У використовуваному в даному описі змісті термін «алкіл», а також алкільні залишки інших груп, зазначених у даному описі (наприклад, алкоксигруп), може означати нерозгалужені або розгалужені (такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторинний бутил, третинний бутил); необов'язково заміщений 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл. Фраза «кожний із зазначених алкілів» у використовуваному в даному описі змісті відноситься до кожного зі згаданих вище алкільних залишків у групі, такий як алкоксигрупа, алкеніл або алкіламіногрупа. Переважні алкілі включають (C₁-C₆)алкіл, більше переважним є (C₁-C₄)алкіл, і найбільш переважними є метил і етил.

У використовуваному в даному описі змісті термін «циклоалкіл» відноситься до моноциклічного, біциклічного або трициклічного карбоциклічного кільця (наприклад, циклопропілу, циклобутану, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, циклооктил, циклононілу, циклопентенілу, циклогексенілу, біцикло[2.2.1]гептанілу, біцикло[3.2.1]октанілу і біцикло[5.2.0]нонанілу, і т.д.), що необов'язково містить 1 або 2 подвійні зв'язки і необов'язково заміщеного 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл.

У використовуваному в даному описі змісті термін «галоген» включає фтор, хлор, бром або йод або фторид, хлорид, бромід або йодид.

У використовуваному в даному описі змісті термін «алкеніл» означає ненасичені радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом з 2-6 атомів

вуглецю, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (алл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і тому подібні, необов'язково заміщені 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл.

У використовуваному в даному описі змісті термін «алкініл» означає радикали з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що мають один потрійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, етиніл, пропініл, бутиніл і тому подібні; необов'язково заміщені 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл.

У використовуваному в даному описі змісті термін «карбоніл» або «(C=O)» (який використовують у таких фразях, як алкілкарбоніл, алкіл-(C=O)- або алкоксикарбоніл) відноситься до приєднання залишку >C=O до другого залишку, такого як алкіл або аміногрупа (тобто амідогрупа). Алкоксикарбоніламіногрупа (тобто алкокси(C=O)-NH-) відноситься до групи алкілкарбамату. Карбонільна група також еквівалентна групі, яка визначається в даному описі, як (C=O). Алкілкарбоніламіногрупа відноситься до таких груп, як ацетамід.

У використовуваному в даному описі змісті термін «арил» означає ароматичні радикали, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і тому подібні; необов'язково заміщені 1-3 придатними замісниками, які визначені вище.

У використовуваному в даному описі змісті термін «гетероарил» відноситься до ароматичної гетероциклічної групи звичайно з одним гетероатомом у циклі, вибраним із O, S і N. Крім зазначеного гетероатому, ароматична група необов'язково може мати до чотирьох атомів N у циклі. Наприклад, до гетероарильних груп відносяться пирідил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тіеніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), тiazоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл), хіноліл, ізохіноліл, бензотієніл, бензофурил, індоліл тощо; необов'язково заміщені 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл.

Термін «гетероциклічна» у використовуваному в даному описі змісті відноситься до циклічної групи, що містить 1-9 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O, S(O)_n або NR. Приклади таких циклів включають азетидиніл, тетрагідрофураніл, імідазолідиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл,

тіазолідиніл, піразолідиніл, тіоморфолініл, тетрагідротіазиніл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, оксетаніл, тетрагідродіазиніл, оксазиніл, оксатіазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, хроманіл, ізохроманіл, бензоксазиніл тощо. Прикладами зазначених моноциклічних насичених або частково насичених кільцевих систем є тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідін-1-іл, піролідін-2-іл, піролідін-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, піперазин-3-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідин, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-2-іл, 1,2,5-оксатіазин-4-іл і тому подібні; які необов'язково містять 1 або 2 подвійні зв'язки і необов'язково заміщені 1-3 придатними замісниками, які визначені вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₆-C₁₀)арилоксигрупа, трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа або (C₁-C₆)алкіл.

Гетероатоми азоту у використовуваному в даному описі змісті відносяться до N=, >N і -NH; де -N= відноситься до подвійного зв'язку азоту; >N відноситься до атома азоту, що має зв'язування за двома зв'язками, і -N відноситься до атома азоту, що містить один зв'язок.

«Варіант» у використовуваному в даному описі змісті відноситься до конкретного групування сполук або застосувань в окремі підгрупи. Такі підгрупи можна розрізняти за одним конкретним замісником, таким як конкретна група R¹ або R³. Інші підгрупи розрізняють за комбінаціями різних замісників, таких як всі сполуки, у яких R² є воднем і R¹ є (C₁-C₆)алкілом.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполуки формули 1, в якій R¹ вибраний з водню, гідрокси і -(C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶ і -CONR⁵R⁸.

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули 1, в якій R¹ є (C₁-C₆)алкілом, необов'язково заміщеним одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶ і -CONR⁵R⁸.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули 1, в якій R¹ вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶ і -CONR⁵R⁸.

Винахід також охоплює сполуки формули 1, у яких R¹ вибраний з -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-

Даний винахід також відноситься до сполуки формули 1, в якій R^1 вибраний з групи, яка складається з $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу і $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$ і $-CONR^5R^3$; R^2 є воднем.

Даний винахід також відноситься до сполук формули 1, у яких R¹ означає -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ або -NR⁵SO₂R⁷, необов'язково заміщений одним-трьма

Також пропонується сполука формули 1, в якій R^2 є воднем або $-(C_1-C_6)$ алкілом, необов'язково заміненим одним-трьох залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню.

Іншим варіантом даного винаходу є сполука формули 1, в якій R означає $-CO_2R^5$ і $-CONR^5R^6$ необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідроксиду, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкєнілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)$ алкілу), $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^7$, де зазначені залишки R^2 , $-(C_2-C_6)$ алкєніл і $-(C_2-C_6)$ алкініл, можуть бути

Винахід, крім того, відноситься до сполуки формули 1, в якій R^1 вибраний з водню, гідрокси- (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьма залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси-, $-CN$, $-$

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули 1, в якій R¹ є -(C₁-C₆)алкілом, необов'язково заміненим одним-трьма зашишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -CN, -(C₁-

(C₂-C₆)алкенілу і -(C₂-C₆)алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵; і n дорівнює 1.

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули 1, в якій R¹ і R², разом взяті з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють -(C₂-C₉)гетероцикліл, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -C=N-OH, -C=N-O(C₁-C₆-алкілу), -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁶ і -NR⁵SO₂R⁷, де зазначені залишки -(C₂-C₆)алкенілу і -(C₂-C₆)алкінілу зазначеної циклічної групи необов'язково можуть бути заміщені однією-трьома групами R⁵; і n дорівнює 1.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули 1, в якій R³ є воднем.

Переважно R³ означає -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-Р(О)(О(C₁-C₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -(CO) (C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкілу, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)(C₁-C₆)алкіл-О(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N(C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл.

Альтернативно, винахід відноситься до сполуки формули 1, в якій R³ означає -(C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -NHSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂ і -SO₂NR⁵R⁶.

Винахід також відноситься до сполуки формули 1, в якій R³ означає -(C₁-C₉)гетероарил, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, що

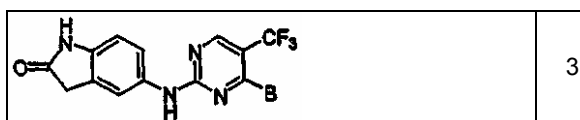
складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -NHSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N(C₃-C₆)циклоалкілу)₂ і -SO₂NR⁵R⁶.

Крім того, винахід відноситься до сполуки, у якому R³ вибраний з -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₁-C₆)алкіл-Р(О)(О(C₁-C₆)алкілу)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₉)гетероарилу, -NR⁵R⁶, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₃-C₆)алкілу, -(CO) (C₁-C₆)алкілу, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO) (C₁-C₉)гетероарилу, -(CO)O(C₁-C₆)алкіл, -(CO)O(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(CO)O(C₆-C₁₀)арилу, -(CO)O(C₂-C₉)гетероциклілу, -(CO)O(C₁-C₉)гетероарилу, -(CO) (C₁-C₆)алкіл-О(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂CF₃, SO₂NH₂, 8O₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂, -SO₂NR⁵R⁶ і -SO₂N(C₁-C₆)алкіл-(C₆-C₁₀)арилу; де зазначений -(C₆-C₁₀)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-C₉)гетероцикліл необов'язково перервані одним-трьома елементами, вибраними з групи, яка складається з -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR⁵; і R⁵ і R⁶ зазначеної R³(b)-групи NR⁵R⁶, разом взяті с атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл.

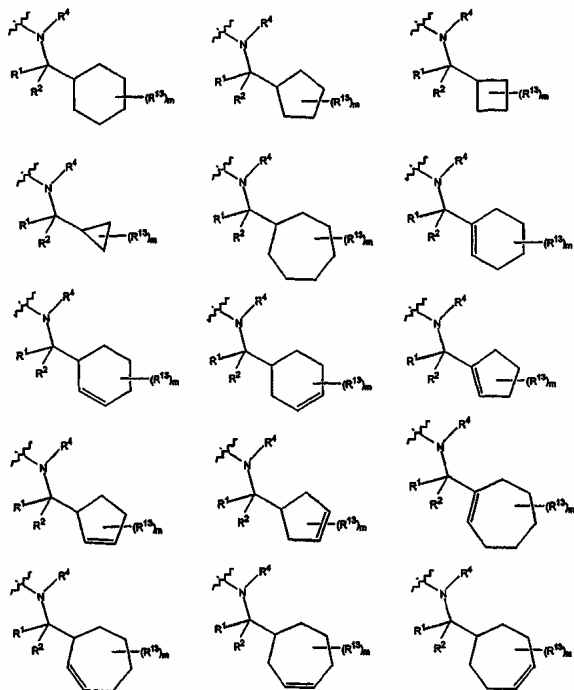
Також пропонується сполука, в якій R³ означає -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂ і -SO₂NR⁵R⁶.

Винахід, крім того, відноситься до сполуки, в якій R³ означає -(C₂-C₉)гетероцикліл, необов'язково заміщений одним-трьома залишками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -NSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу), -O(C₁-C₆)алкілу, -O-SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкілу, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)алкілу, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкілу, -SO₂N((C₁-C₆)алкілу)₂, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкілу)₂ і -SO₂NR⁵R⁶.

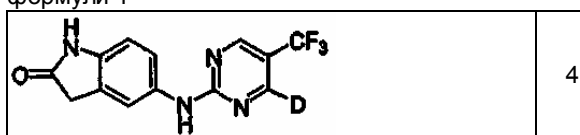
Також пропонується сполука формули 3



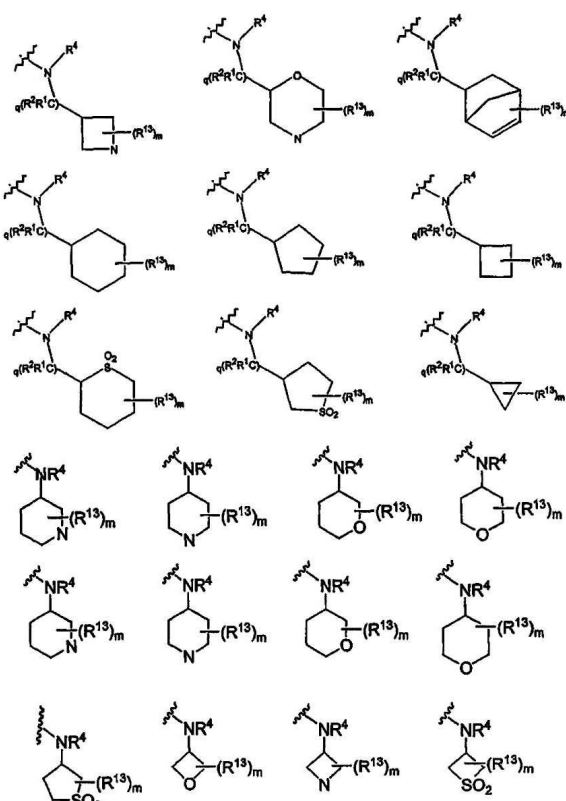
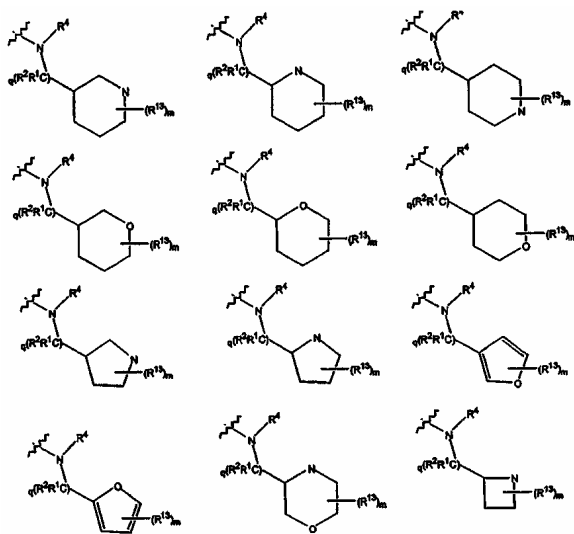
де В вибраний з групи, яка складається з:



Даний винахід також відноситься до сполуки формули 4

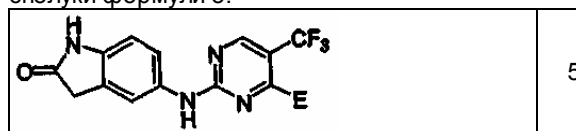


де D вибраний з групи, яка складається з:

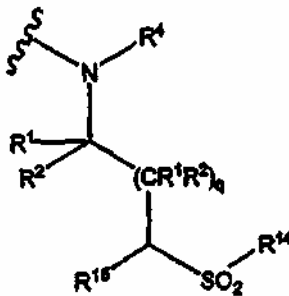


де q означає ціле число від 1 до 2.

Крім того, даний винахід відноситься до сполуки формули 5:



де E вибраний з групи, яка складається з:



де R^{14} вибраний з групи, яка складається з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу і (C_2-C_9) гетероциклілу, і R^{15} вибраний з групи, яка складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу і (C_2-C_9) гетероциклілу.

Конкретними варіантами даного винаходу є сполуки, вибрані з:

N-[(1-метил-1-фенілетил)-3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]бензолсульфонамід;

3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]бензолсульфонамід;

5-[4-[(2-гідроксициклогексилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(3-метилтіофен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1-метансульфонілпропіламіно)-3R-ілметил]аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(2-гідрокси-1S-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(2-гідрокси-1S-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-Дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(1R-гідроксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(1-піримідин-4-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(1,1-діоксотетрагідро-1-тіофен-3-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(2-піридин-2-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(ізобутилметиаламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
N-метил-N-(3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;
N-етил-N-(3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;
5-[4-(2-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
N-ізопропіл-N-(3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;
5-[4-[[3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-3-ілметил]аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-[2R-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-[2S-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(3-метилсульфанілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(13-гідроксиметил-3-метилсульфанілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(2-гідрокси-1R-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;
5-[4-(1R-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-етил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід;

5-[4-[(1-метансульфонілпіролідин-3R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(1S-гідроксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(3,5-динітобензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

N-ізопропіл-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід;

5-[4-(2-гідрокси-1-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(1R-гідроксиметил-3-метилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(1S-гідроксиметил-3-метилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1-метансульфонілпіперидин-2S-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1-метансульфонілпіролідин-2R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(метилпіридин-2-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(3-метансульфонілбензил)метиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-метил-N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

5-[4-(метилпіридин-3-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)метиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-(4-циклопентиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(2,6-диметоксибензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону і

5-[4-(2-імідазол-1-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону.

Деякими переважними варіантами винаходу є сполуки, вибрані з:

5-{4-[(5-оксоморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(1-метансульфонілпіролідін-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-(3-ізопропоксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(адамантан-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-{2,2-диметил-3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід;

5-{4-[(1-гідроксициклопентилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(4-гідрокситетрагідропіран-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(2-гідроксициклогексилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-(3-метансульфонілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

етилового складного ефіру 3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіонової кислоти;

5-{4-[(1-етил-5-оксопіролідін-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

2,N-диметил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}бутирамід;

2-метокси-N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}ацетамід;

5-{4-[2-(1-ацетилпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(1-метансульфонілпіролідін-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензолсульфонамід;

N-(3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;

N-(4-метокси-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;

5-[4-(3-метансульфонілметилбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-метил-N-(4-метил-3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

5-[4-[(4-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

диметилового складного ефіру (3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]бензил)фосфонової кислоти;

5-[4-[(піридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[5-трифторметил-4-(2-трифторметилбензиламіно)піримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(3-етансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(піримідин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(піразин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-(4-фтор-3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)-N-метилметансульфонамід;

5-[4-[(піридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(6-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(2-метансульфонілметилтіазол-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(5-метансульфонілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(3-метилтіофен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-метил-N-(3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

5-[4-(2-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

N-метил-N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-шам1но)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

5-[4-[(1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(2-імідазол-1-іетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-(5-метил-2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

5-[4-[(3-метилпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-(3-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(ізохроман-1-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[2-(піридин-3-ілокси)пропіламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[2-(1Н-бензоімідазол-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(5-феніл-4Н-[1,2,4]тіазол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-[4-[(3-метилімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-метил-N-(2-метил-6-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

N-(2-метил-6-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

N-(3-метансульфоніламіно-5-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід;

N-метил-N-(3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]піридин-2-іл)метансульфонамід.

Переважним варіантом даного винаходу є сполуки, вибрані з:

5-[4-(3-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

метил-3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]амід етансульфонової кислоти;

5-[4-[(ізохроман-1-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-ону;

5-{4-[2-(піридин-3-ілокси)пропіламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензолсульфонамід;
 5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-(3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід;
 5-{4-[(4-метансульфонілморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-(3-метансульфонілметилбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(1-метансульфонілпіролідин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід;
 5-{4-[2-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(4-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-(3-ізопропоксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-(4-фтор-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)-N-метилметансульфонамід;
 5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(6-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(5-метансульфонілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-(2-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[2-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;

N-(2-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 5-{4-[(1-метансульфонілпіролідин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 N-метил-N-(2-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 N-метил-N-(2-метил-6-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід;
 5-{4-(2-гідроксііндан-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[(1-гідроксициклопентилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону;
 5-{4-[2-гідрокси-2-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-ону; і
 N-метил-N-(3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}піридин-2-іл)метансульфонамід.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного зростання клітин у ссавця, включаючи людину, який включає в себе введення зазначеному ссавцеві кількості сполуки формули 1, яка визначена вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, що є ефективною при лікуванні патологічного зростання клітин. В одному варіанті даного способу патологічне зростання клітин являє собою злоякісну пухлину, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, рак легені, рак костей, рак підшлункової залози, рак шкіри, злоякісну пухлину голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, злоякісну пухлину анальної ділянки, рак шлунка, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопіїв труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, вагінальну карциному, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, злоякісну пухлину ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічний і гострий лейкоз, лимфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирковоклітинну карциному, карциному ниркової балії, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спинного мозку, гліому стовбура головного мозку, аденому гіпофіза або комбінацію однієї або декількох зазначених вище злоякісних пухлин. В одному варіанті спосіб включає в себе введення ссавцеві кількості сполуки формули 1, що є ефективною при лікуванні злоякісної солідної пухлини. В одному переважному варіанті солідна пухлина є злоякісною пухлиною молочної залози, легені, ободової кишки, головного мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри

(меланома), ендокринних органів, матки, сім'яників і сечового міхура.

В іншому варіанті зазначеного способу зазначене патологічне зростання клітин є доброякісним проліферативним захворюванням, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного зростання клітин у ссавця, який включає в себе введення зазначеному ссавцеві кількості сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, що є ефективною при лікуванні патологічного зростання клітин у комбінації із протипухлинним агентом, вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів і антиандрогенів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування патологічного зростання клітин у ссавця, включаючи людину, що містить певну кількість сполуки формули 1, яка визначена вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, що є ефективною при лікуванні патологічного зростання клітин, і фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті зазначеної композиції зазначеним патологічним зростанням клітин є злоякісна пухлина, включаючи без обмеження рак легені, рак костей, рак підшлункової залози, рак шкіри, злоякісну пухлину голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, злоякісну пухлину анальної ділянки, рак шлунку, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, вагінальну карциному, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, злоякісну пухлину ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічний і гострий лейкоз, лимфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирковоклітинну карциному, карциному ниркової балії, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спинного мозку, гліому стовбур головного мозку, аденому гіпофіза або комбінацію однієї або декількох зазначених вище злоякісних пухлин. В одному варіанті зазначеної фармацевтичної композиції зазначене патологічне зростання клітин є доброякісним проліферативним захворюванням, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування патологічного зростання клітин у ссавця, включаючи людину, що містить

певну кількість сполуки формули 1, яка визначена вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, що є ефективною при лікуванні патологічного зростання клітин, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і протипухлинним агентом, вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антигормонів і антиандрогенів.

Винахід також відноситься до способу лікування розладу, пов'язаного з ангіогенезом, у ссавця, включаючи людину, що включає в себе введення зазначеному ссавцеві певної кількості сполуки формули 1, яка визначена вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, що є ефективною при лікуванні зазначеного розладу. Такі розлади включають злоякісні пухлини, такі як меланома; очні розлади, такі як вікова дегенерація жовтої плями, передбачуваний синдром очного гістоплазмозу і неоваскуляризація сітківки в результаті проліферативної діабетичної ретинопатії; ревматоїдний артрит; розлади з втратою кісткової маси, такі як остеопороз, зокрема, постменопаузний остеопороз, хвороба Педжета, гуморальна гіперкальціємія в результаті злоякісної пухлини, гіперкальціємія в результаті метастазу пухлини в кістці і остеопороз, індукований лікуванням глюкокортикоїдами; коронарний рестеноз і деякі мікробіологічні інфекції, включаючи інфекції, пов'язані з мікроорганізмами-патогенами, вибраними з аденовірусу, хантавірусів, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* стрептококів групи А.

Даний винахід також відноситься до способу (і до фармацевтичної композиції) для лікування патологічного зростання клітин у ссавця, що містить кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків і кількість однієї або декількох речовин, вибраних із засобів проти ангіогенезу, інгібіторів сигнальної трансдукції і антипроліферативних засобів, і дані кількості разом є ефективними при лікуванні зазначеного патологічного зростання клітин.

Засоби проти ангіогенезу, такі як інгібітори MMP-2 (металопротеїназа 2 матриксу), інгібітори MMP-9 (металопротеїназа 9 матриксу) та інгібітори ЦОГ-II (циклооксигеназа II), можуть бути використані разом зі сполукою формули 1 у способах і фармацевтичних композиціях, наведених у даному описі. Приклади застосовних інгібіторів ЦОГ-II включають CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади застосовних інгібіторів металопротеїназ матриксу [описані у WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996 року), європейській заявці на видачу патенту №97304971.1 (поданій 8 липня 1997 року), європейській заявці на видачу патенту № 99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999 року), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998 року), WO

98/03516 (опублікованій 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998 року), публікації європейського патенту 606046 (опублікованій 13 липня 1994 року), публікації європейського патенту 931788 (опублікованій 28 липня 1999 року), WO 90/05719 (опублікованій 31 березня 1990 року), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/29667 (опублікованої 17 червня 1999 року), міжнародній заявці РСТ №РСТ/В98/01113 (поданій 21 липня 1998 року), європейській заявці на видачу патенту №99302232.1 (поданій 25 березня 1999 року), заявці на видачу патенту Великобританії номер 9912961.1 (поданій 3 червня 1999 року), попередній заявці на видачу патенту США №60/148464 (поданій 12 серпня 1999 року), патенті США 5863949 (опублікованому 26 січня 1999 року), патенті США 5861510 (опублікованому 19 січня 1999 року) і в публікації патенту Європи 780386 (опублікованій 25 червня 1997 року)], всі публікації включені в даний опис у вигляді посилання у повному обсязі. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, які мають низьку активність або не мають активності, яка інгібує MMP-1. Більш переважними є інгібітори, які вибірково інгібують MMP-2 і/або MMP-9 у порівнянні з іншими металопротеїназами матриксу (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Деякими конкретними прикладами інгібіторів MMP, застосованих у комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом, є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і сполуки, перераховані в наступному списку:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)-аміно]пропіонова кислота;

гідроксіамід 3-екзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід (2R,3R)-1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксіамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклобутил)-аміно]пропіонова кислота;

гідроксіамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

гідроксіамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід (2R,3R)-1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонова кислота;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонова кислота;

гідроксіамід 3-екзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; і

гідроксіамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;

і фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки зазначених сполук.

Сполуки формули 1 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки також можуть бути використані в комбінації з інгібіторами сигнальної трансдукції, такими як агенти, які можуть інгібувати відповіді EGFR (рецептора епідермального фактора росту), такі як EGFR-антитіла, EGF-антитіла і молекули, які є інгібіторами EGFR; інгібітори VEGF (фактора росту ендотелію судин); та інгібітори рецептора erb2, такі як органічні молекули або антитіла, які зв'язуються з рецептором erb2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

Інгібітори EGFR описані, [наприклад, у WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995 року), WO 98/14451 (опублікованій 9 квітня 1998 року), WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998 року) і в патенті США 5747498 (опублікованому 5 травня 1998 року)]. EGFR-інгібуючі агенти включають, але не обмежені зазначеними, CI-1033 (Pfizer Inc.), моноклональні антитіла C225 і анти-EGFR 22-Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) і OLX-103 (Merck and Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) і злиття токсину і EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Інгібітори VEGF, наприклад, CP-547632 і AG-13736 (Pfizer, Inc.), SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), також можна комбінувати зі сполукою формули 1. Інгібітори VEGF описані, [наприклад, у WO 99/24440 (опублікованій 20 травня 1999 року), міжнародній заявці РСТ РСТ/В99/00797 (поданій 3 травня 1999 року), в WO 95/21613 (опублікованій 17 серпня 1995 року), WO 99/61422 (опублікованій 2 грудня 1999 року), патенті США 5834504 (опублікованому 10 листопада 1998 року), WO 98/50356 (опублікованій 12 листопада 1998 року), патенті США 5883113 (опублікованому 16 березня 1999 року), патенті США 5886020 (опублікованому 23 березня 1999 року), патенті США 5792783 (опублікованому 11 серпня 1998 року), WO 99/10349 (опублікованій 4 березня 1999 року), WO 97/32856 (опублікованій 12 вересня 1997 року), WO 97/22596 (опублікованій 26 червня 1997 року), WO98/54093 (опублікованій 3 грудня 1998 року),

WO 98/02438 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 99/16755 (опублікований 8 квітня 1999 року) і WO 98/02437 (опублікований 22 січня 1998 року)], всі з яких включені в даний опис у вигляді посилання в повному обсязі. Іншими прикладами деяких конкретних інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); моноклональне антитіло проти VEGF Genentech, Inc. of South San Francisco, California; і ангіозим, синтетичний рибозим з Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецептора erbB2, такі як CP-724714 (Pfizer, Inc.), GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) і 2Y-1 (Chiron), можуть бути введені в комбінації зі сполукою формули 1. Такі інгібітори erbB2 включають інгібітори, [описані у WO 98/02434 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 99/35146 (опублікований 15 липня 1999 року), WO 99/35132 (опублікований 15 липня 1999 року), WO 98/02437 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 97/13760 (опублікований 17 квітня 1997 року), WO 95/19970 (опублікований 27 липня 1995 року), патенті США 5587458 (опублікованому 24 грудня 1996 року) і патенті США 5877305 (опублікованому 2 березня 1999 року)], кожна публікація включена в даний опис у вигляді посилання в повному обсязі. Інгібітори рецептора erbB2, застосовні в даному винаході, також [описані в попередній заявці на видачу патенту США №60/117341, поданій 27 січня 1999 року, і в попередній заявці на видачу патенту США №60/117346, поданій 17 січня 1999 року], обидві заявки включені в даний опис у вигляді посилання в повному обсязі.

Інші антипроліферативні засоби, які можуть бути використані зі сполуками згідно з даним винаходом, включають інгібітори HDI (CI-994, Pfizer Inc.), MEK (CI-1040, Pfizer Inc.), фермент фарнезилпротейнтрансферазу і рецепторну тирозинкіназу PDGFR, включаючи сполуки, описані і заявлені в наступних заявках на видачу [патентів США: 09/221946 (поданій 28 грудня 1998 року); 09/454058 (поданій 2 грудня 1999 року); 09/501163 (поданій 9 лютого 2000 року); 09/539930 (поданій 31 березня 2000 року); 09/202796 (поданій 22 травня 1997 року); 09/384339 (поданій 26 серпня 1999 року); і 09/383755 (поданій 26 серпня 1999 року)]; і сполуки, описані - і заявлені в наступних попередніх [заявках на видачу патенту США: 60/168207 (поданій 30 листопада 1999 року); 60/170119 (поданій 10 грудня 1999 року); 60/177718 (поданій 21 січня 2000 року); 60/168217 (поданій 30 листопада 1999 року) і 60/200834 (поданій 1 травня 2000 року)]. Сполуки відповідно до винаходу також можуть бути використані в комбінації з інгібіторами топоізомерази I, наприклад, іринотеканом (Camptosar®) і едотекарином. Кожна із зазначених вище заявок на видачу патенту і попередніх заявок на видачу патенту включена в даний опис у вигляді посилання в повному обсязі.

Сполука формули 1 також може бути використана з іншими агентами, застосовними при лікуванні патологічного зростання клітин або

злоякісної пухлини, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, агенти, здатні підсилювати протипухлинні імунні відповіді, такі як антитіла проти CTLA4 (антиген 4 цитотоксичних лімфоцитів) та інші агенти, здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилпротейнтрансферази, наприклад, інгібітори фарнезилпротейнтрансферази, описані в публікаціях, цитованих у розділі «Рівень техніки» вище. Конкретні CTHA4-антитіла, які можуть бути використані в даному винаході, включають антитіла, [описані в попередній заявці на видачу патенту США 60/113647 (поданій 23 грудня 1998 року)] що включена в даний опис у вигляді посилання в повному обсязі.

«Патологічне зростання клітин» у використуваному в даному описі змісті, якщо не обговорено особливо, відноситься до зростання клітин, що не залежить від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, відсутність контактного інгібування). Термін включає патологічне зростання: (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферують при експресії мутантної тирозинової кінази або понадекспресії рецепторної тирозинкінази; (2) доброякісних і злоякісних клітин при інших проліферативних захворюваннях, при яких відбувається активація атипічної тирозинкінази; (4) будь-яких пухлин, які проліферують при дії рецепторних тирозинкіназ; (5) будь-яких пухлин, які проліферують при активації атипічної серинової/треонінової кінази; і (6) доброякісних і злоякісних клітин при інших проліферативних захворюваннях, при яких відбувається активація атипічної серинової/треонінової кінази.

Сполуки згідно з даним винаходом є ефективними інгібіторами тирозинових протейніназ FAK, і отже, усі підходять для терапевтичного застосування як антипроліферативних засобів (наприклад, протиракових), протипухлинних засобів (наприклад, ефективних проти солідних пухлин), засобів проти ангіогенезу (наприклад, для зупинки або запобігання проліферації кровоносних судин) у ссавців, зокрема, у людини. Сполуки згідно з даним винаходом, зокрема, застосовні для профілактики і лікування множини гіперпроліферативних розладів у людини, таких як злоякісні і доброякісні пухлини печінки, нирок, сечового міхура, молочної залози, шлунку, яєчника, прямої і ободової кишки, простати, підшлункової залози, легені, вульви, щитовидної залози, карциноми печінки, саркоми, гліобластоми, пухлини голови і шиї та інші гіперпластичні стани, такі як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) і доброякісна гіперплазія простати (наприклад, BPH). Крім того, передбачається, що сполука згідно з даним винаходом може мати активність проти ряду лейкозів і лімфоїдних злоякісних новоутворів.

В одному переважному варіанті згідно з даним винаходом злоякісна пухлина вибрана з раку легені, раку костей, раку підшлункової залози, раку шкіри, злоякісної пухлини голови або шиї, шкірної

або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчника, злоякісної пухлини гінекологічних органів, раку прямої кишки, злоякісної пухлини анальної ділянки, раку шлунку, раку ободової кишки, раку молочної залози, раку матки, карциноми фаллопієвих труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки матки, вагінальної карциноми, карциноми вульви, хвороби Ходжкіна, раку стравоходу, раку тонкого кишечника, злоякісної пухлини ендокринної системи, раку щитовидної залози, раку паращитовидної залози, раку надниркової залози, саркоми м'якої тканини, раку уретри, раку пенісу, раку сквамозних клітин, раку простати, хронічного або гострого лейкозу, лімфоцитарних лімфом, раку сечового міхура, раку нирки або сечоводу, нирковоклітинної карциноми, карциноми ниркової балії, неоплазм центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, пухлин спинного мозку, пухлин головного мозку, аденоми гіпофізу або комбінації однієї або декількох зазначених вище злоякісних пухлин.

У більш переважному варіанті злоякісна пухлина вибрана із солідної пухлини, такої як, без обмеження, пухлина молочної залози, легені, ободової кишки, головного мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, сім'яника і сечового міхура.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути застосовні при лікуванні додаткових розладів, у які залучені аномальна експресія, взаємодії ліганд/рецептор або події активації або передачі сигналу, пов'язані з різними тирозиновими протеїнкіназами. Такі розлади можуть включати розлади, що відбуваються в нервових клітинах, глії, астроцитах, гіпоталамусі та інших залозах, макрофагах, епітелії, стромі і бластоцелі, у які залучені аномальна функція, експресія, активація або передача сигналу тирозинкіназ *erbB*. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть мати терапевтичну застосовність при запальних, ангіогенних та імунологічних розладах, у яких залучені як ідентифіковані, так і поки неідентифіковані тирозинкінази, які інгібуються сполуками згідно з даним винаходом.

Термін «лікування» у використовуваному в даному описі змісті, якщо не обговорено особливо, означає скасування, ослаблення, інгібування прогресування, або запобігання розладу або стану, до якого застосовується такий термін, або одного або декількох симптомів такого розладу або стану. Термін «лікування» у використовуваному в даному описі змісті, якщо не обговорено особливо, відноситься до дії лікування в тому вигляді, як «лікування» визначено безпосередньо вище.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, які визначені в даному описі вище, в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

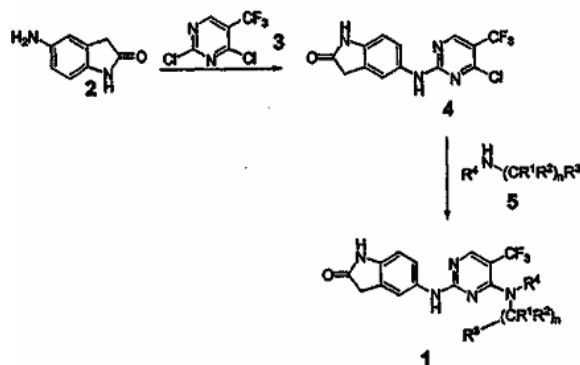
Винахід, крім того, відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, який полягає у змішуванні сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятої солі або сольвату, які визначені в даному описі вище, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Для зазначених вище терапевтичних застосувань доза, яку вводять, звичайно, буде варіювати залежно від використовуваної сполуки, способу введення, необхідного лікування і показаного розладу. Добова доза сполуки формули (1)/солі/сольвату (активного інгредієнта) може бути в межах від 1 мг до 1 грама, переважно, від 1 мг до 250 мг, більш переважно, від 10 мг до 100 мг.

Даний винахід також передбачає композиції тривалого вивільнення.

Сполуки формули 1 можуть бути одержані з використанням шляху синтезу, зображеного на схемі 1. Замісники на схемі 1 мають таке ж значення, як і замісники, визначені для формули 1.

Схема 1



Сполуки формули 1 можуть бути одержані, виходячи з 5-амінооксіндолу (2) і піримідину (3). Об'єднання 3 з еквімолярною кількістю кислоти Льюїса при температурах у діапазоні від -15 до 45°C протягом періоду часу, який рівний 10-60 хвилинам, в інертному розчиннику (або суміші розчинників) з наступним додаванням 2 і придатної основи, в результаті через 1-24 години утворюється проміжний продукт 4-хлорпіримідин (4) з високими виходами. Приклади інертних розчинників включають без обмеження ТГФ, 1,4-діоксан, *n*-BuOH, *ізо*-PrOH, дихлорметан і 1,2-дихлоретан. Приклади придатних основ можуть включати без обмеження (i) нуклеофільні органічні основи, наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін, (ii) неорганічні основи, такі як карбонат натрію або карбонат цезію, або (iii) зв'язані зі смолою основи, такі як МР-карбонат.

Приклади кислот Льюїса включають без обмеження галогенідні солі магнію, міді, цинку, олова або титану. У наступній реакції проміжний продукт 4 піддають взаємодії з аміном формули 5, або нерозбавленим, або у присутності інертного розчинника (або суміші розчинників), при температурах у діапазоні від 0 до 150°C, одержуючи сполуку формули 1. Необов'язково дану реакцію можна проводити у присутності

придатної основи. Приклади придатних розчинників для даної реакції включають без обмеження ТГФ, 1,4-діоксан, ДМФА, N-метилпіролідон, EtOH, n-ВиОН, ізо-PrOH, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, ДМСО або ацетонітрил. Придатні основи зазначені вище.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути штучно перетворені в інші сполуки відповідно до винаходу способами, відомими фахівцям у даній галузі. Тільки в ілюстративних цілях і, без обмеження, такі способи включають:

а) видалення захисної групи способами, зазначеними в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991; наприклад, видалення захисної BOC-групи з використанням джерела кислоти, такого як HCl або трифтороцтова кислота;

б) заміна групи, яку видаляються, (галогеніду, мезилату, тозилату і т.д.) функціональними групами, такими як, без обмеження, первинний або вторинний амін, тіол або спирт, з утворенням вторинного або третинного аміну, тіоефіру або ефіру, відповідно;

с) обробка феніл- (або заміщений феніл) карбаматів первинними або вторинними амінами з утворенням відповідних сечовин, як в Thavonekham, B et. al. Synthesis (1997), 10, p.1189;

д) відновлення пропаргілового або гомопротаргілового спирту або N-BOC-захисних первинних амінів до відповідних E-алільних або E-гомоалільних похідних обробкою біс-(2-метоксіетокси)алюмогідридом натрію (Red-Al) як [в Denmark, S.E.; Jones, T.K.J. Org. Chem, (1982) 47, 4595-4597 або van Benthem, R.A.T.M.; Miches, J.J.; Speckamp, W.N. Synlett (1994), 368-370];

е) відновлення алкінів до відповідних похідних Z-алкену обробкою водневим газом і Pd-каталізатором як [в Tomassy, B. et. al. Synth. Commun. (1998), 28, p.1201];

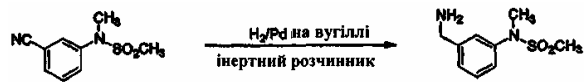
ф) обробка первинних і вторинних амінів ізоціанатом, хлорангідридом кислоти (або іншим активованим похідним карбонової кислоти), алкіларилхлорформіатом або сульфонілхлоридом з одержанням відповідної сечовини, амідів, карбамату або сульфонамідів;

г) відновне амінування первинного або вторинного аміну з використанням альдегіду або кетону і придатного відновлювального реагенту;

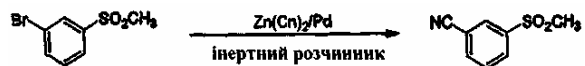
h) обробка спиртів ізоціанатом, хлорангідридом кислоти (або іншим активованим похідним карбонової кислоти), алкіларилхлорформіатом або сульфонілхлоридом з одержанням відповідного карбамату, складного ефіру, карбонату або складного ефіру сульфонові кислоти.

Аміни формули 5 можуть бути придбані і використані безпосередньо або, альтернативно, можуть бути одержані фахівцем у даній галузі з використанням звичайних хімічно перетворень. Наприклад, арилалкіламіни або гетероарилалкіламіни можуть бути одержані з відповідного нітрилу каталітичним гідруванням з використанням каталізаторів, таких як Pd/C або нікель Ренея, або відновленням алюмогідридом

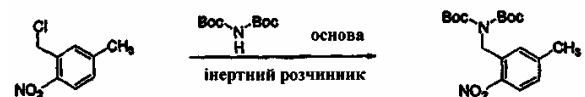
літію [дивитися Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979].



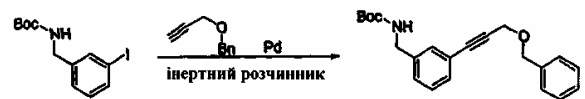
Вихідні речовини, нітрили, можуть бути або придбані, або одержані з відповідного арил/гетероарилброміду, йодиду або трифторметансульфонату і $\text{Zn}(\text{CN})_2$ з використанням умов сполучення у присутності Pd, [описаних в Tschaen, D.M., et. al Synthetic Communications (1994), 24, 6, pp.887-890].



Альтернативно, бензиламіни або гетероарилметиламіни можуть бути одержані при взаємодії придатного арилалкіл- або гетероарилалкілгалогеніду і калієвої солі $(\text{BOC})_2\text{NH}$ і наступному видаленні BOC-груп із використанням кислоти.



Аміни, захищені форми амінів, попередники амінів і попередники захищених форм амінів формули 5 можуть бути одержані при об'єднанні придатного алкіну або алкенілстанану, алкенілборану, алкенілборонової кислоти, складного ефіру боронової кислоти з придатним арил- або гетероарилбромідом, йодидом або трифторметансульфонатом з використанням умов сполучення у присутності Pd, [які описані в Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysis, John Wiley and Sons 1999 і цитованих у зазначеній публікації посилання].



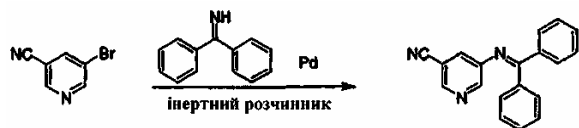
Відповідним чином захищені аміни формули 5 можуть бути перетворені в різні аміни формули 5 відповідно до способів, відомим фахівцям у даній галузі, наприклад, але не обмежуючись зазначеним:

(а) окислюванням тіоефіру до сульфоксиду або сульфону.



(b) N-алкілювання сульфаніліду можна здійснити за допомогою фазового переходу з використанням умов, [описаних в Brehme, R. «Synthesis», (1976), pp.113-114].

Як зрозуміло фахівцям у даній галузі, хімічне перетворення для того, щоб перетворити арилгалогенід або трифторметансульфонат, або гетероарилгалогенід, або трифторметансульфонат в ароматичний або гетероароматичний амін, можна здійснити з використанням умов, [описаних у цей час у літературі, дивіться Hartwig, J.F.: "Angew. Chem. Int. Ed." (1998), 37, pp.2046-2067, Wolfe, J.P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L.; "Ace. Chem. Res.", (1998), 31, pp.805-818, Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; "J. Org. Chem.", (2000), 65, pp.1144-1157, Muci, A.R.; Buchwald, S.L.; "Topics in Current Chemistry" (2002), pp.131-209, і цитованих у зазначеній роботі посиланнях]. Крім того, як зрозуміло фахівцям у даній галузі, такі ж хімічні перетворення арил- або гетероариламінування, альтернативно, можна здійснити, використовуючи попередники у вигляді нітрилу (або первинного амід), які дають аміни формули 5 після відновлення нітрилу (або амід). Захищені аміни формули 5, крім того, можна перетворити в інші аміни формули 5 відповідно до способів, відомим фахівцям у даній галузі.



Активність сполук формули 1 in vitro може бути визначена наступним способом. Більш конкретно, наступний аналіз забезпечує спосіб визначення того, чи інгібують сполуки формули 1 тирозинкіназну активність каталітичної конструкції FAK (410-689). Аналіз здійснюють у формі, оснований на ELISA, вимірюючи інгібування полі-glu-tyr-фосфорилування під дією FAK (410-689).

Протокол аналізу складається із трьох частин:

I. Очищення і розщеплення His-FAK (410-689)

II. Активація FAK410-689 (відомої як FAKcd)

III. ELISA кінази FAKcd.

Матеріали:

- Ni-NTA-агароза (Qiagen)
 - колонка XK-16 (Amersham-Pharmacia)
 - 300мм імідазолу
 - препаративна колонка Superdex 200 HiLoad 16/60 (Amersham Biotech.)
 - антитіло: антифосфотирозинове антитіло Py20, кон'юговане з HRP (Transduction labs)
 - FAKcd: очищена і активована на місці
 - субстрат пероксидази TMB Microwell (Oncogene Research Products №CL07)
 - BCA: Sigma №A3294
 - Твін-20: Sigma №P1379
 - ДМСО: Sigma №D-5879
 - D-PBS: Gibco №14190-037.
- Реагенти для очищення
- Буфер А: 50мм HEPES, pH 7,0,
 - 500мм NaCl,
 - 0,1мм TCEP,
- Таблетки повної суміші інгібіторів протеаз TM (Roche).
- Буфер В: 25мм HEPES, pH7,0,

- 400мм NaCl,
- 0,1мм TCEP.
- Буфер С: 10мм HEPES pH7,5,
- 200мм сульфату амонію,
- 0,1мм TCEP.

Реагенти для активації

- FAK(410-689): 3 пробірки заморожених аліквотів по 150мкл/пробірку, всього 450мкл із концентрацією 1,48мг/мл (660мкг),
 - His-Src(249-524): ~0,74мг/мл маточного розчину в 10мм HEPES, 200мм (NH₄)₂SO₄,
 - Буфер для реакції Src (Upstate Biotech):
 - 100мм трис-HCl pH7,2,
 - 125мм MgCl₂,
 - 25мм MnCl₂,
 - 2мм EDTA,
 - 250мкм Na₃VO₄,
 - 2мм DTT,
 - Суміш Mn²⁺/АТФ (Upstate Biotech)
 - 75мм MnCl₂,
 - 500мкм АТФ,
 - 20мм MOPS, pH 7,2,
 - 1мм Na₃VO₄,
 - 25мм β-гліцеринфосфату,
 - 5мм EGTA,
 - 1мм DTT.
 - АТФ: 150мм вихідного розчину
 - MgCl₂: 1М вихідного розчину
 - DTT: 1М вихідного розчину
- Реагенти для ELISA кінази FAKcd
- Буфер для фосфорилування:
 - 50мм HEPES, pH 7,5,
 - 125мм NaCl
 - 8мм MgCl₂.
 - Буфер для промивання: TBS+0, 1% Твін-20.
 - Блокуючий буфер:
 - Трис-сольовий буфер,
 - 3% BCA,
 - 0,05% Твін-20, профільтований.
 - Буфер для покривання планшета:
 - 50мг/мл полі-Glu-Tyr (Sigma №P0275) у фосфатно-сольовому буфері (DPBS).
 - АТФ: 0,1М АТФ у H₂O або HEPES, pH7.
- Примітка: буфер для аналізу АТФ: готують у вигляді 75мкм АТФ в PBS так, щоб 80мкл в 120мкл реакційного розчину= кінцевій концентрації АТФ 50мкм.

I. Очищення His-FAKcd(410-689)

1. Ресуспендують 130г маси клітин, інфікованих бакуловірусами, що містить понадекспресований рекомбінантний білок His-FAKcd410-689, в 3 обсягах (400мл) буфера А.
2. Клітини лізують, пропускаючи один раз у мікрофлюїдизаторі.
3. Залишки клітин видаляють центрифугуванням при 4°C протягом 35 хвилин при 14000об./хв. у роторі Sorval SLA-1500.
4. Надосад переносять у чисту пробірку і додають 6,0мл Ni-NTA-агарози (Qiagen).
5. Суспензію інкубують при обережному струшуванні при 4°C протягом 1 години.
6. Суспензію центрифугують при 700×g у бакет-роторі.
7. Надосад відкидають і агарозні кульки ресуспендують в 20,0мл буфера А.

8. Кульки переносять на колонку XK-16 (Amersham-Pharmacia), з'єднану з FPLCTM.

9. Агарозні кульки промивають 5 обсягами колонки буфера А і елюють з колонки східчастим градієнтом буфера А, що містить 300мм імідазолу.

10. Здійснюють заміну буфера в елюйованих фракціях на буфер В.

11. Після заміни буфера фракції об'єднують і додають тромбін у співвідношенні 1:300 (мас/мас.) та інкубують протягом ночі при 13°C, щоб видалити N-кінцеву His-мітку (His-FAK410-698→FAK410-689 (що також називається FAKcd)).

12. Реакційну суміш знову наносять на колонку Ni-NTA, урівноважену буфером А, і збирають потік, який проходить.

13. Потік, який проходить, концентрують до 1,7мл і наносять безпосередньо на препаративну колонку Superdex 200 HiLoad 16/60, урівноважену буфером С. Необхідний білок елюється від 85 до 95мл.

14. Білок FAKcd ділять на аліквоти і зберігають замороженими при -80°C.

II. Активация FAK

1. До 450мкл FAK(410-689) у концентрації 1,48мг/мл (660мкг) додають наступне:

30мкл 0,037мг/мл (1мкм) His-Src (249-524)

30мкл 7,5мм АТФ

12мкл 20мм MgCl₂

10мкл суміші Mn²⁺/АТФ (Upstate Biotech.)

4мкл 6,7мм DTT

60мкл буфера реакції Src (UpState Biotech.).

2. Реакційну суміш інкубують щонайменше протягом 3 годин при кімнатній температурі.

У часовій точці t₀ майже вся FAK(410-689) однократно фосфорильована. Друге фосфорильовання протікає повільно. У точці t₁₂₀ (t=120 хвилин) додають 10мкл 150мм АТФ.

T₀= (початок) 90% однократно фосфорильованої FAK(410-689) (1 PO₄)

T₄₃= (43 хвилин) 65% однократно фосфорильованої (1 PO₄), 35% двічі фосфорильованої (2 PO₄)

T₉₀= (90 хвилин) 45% 1 PO₄, 55% 2 PO₄

T₁₅₀= 15% 1 PO₄, 85% 2 PO₄

T₂₁₀= <10% 1 PO₄, >90% 2 PO₄, знесолений зразок.

3. Додають аліквоту обсягом 180мкл знесоленої речовини на центрифужну колонку Ni-NTA та інкубують на центрифужній колонці.

4. Центрифугують при 10000об./хв. (мікроцентрифуга) протягом 5 хвилин, щоб виділити і зібрати потік, що проходить, (активована FAK(410-689)) і видалити His-Src (яку уловлюють на колонку).

III. ELISA кінази FAKcd

1. 96-ямковий планшет Nunc MaxiSorp покривають полі-glu-tyr (pGT) по 10 мкг/ямку: готують 10мкг/мл pGT в PBS і вносять аліквоти 100мкл/ямку. Планшети інкубують при 37°C протягом ночі, відбирають надосад, планшети 3 рази промивають буфером для промивання і струшують, щоб підсушити перед зберіганням при 4°C.

2. Готують вихідні розчини сполук 2,5мм в 100% ДМСО. Потім вихідні розчини розбавляють

до 60× кінцевої концентрації в 100% ДМСО і розбавляють 1:5 у буфері для кіназного фосфорильовання.

3. Готують 75мкл робочого розчину АТФ у буфері для кіназного фосфорильовання. У кожному ямку додають 80мкл до кінцевої концентрації АТФ 50мкм.

4. Переносять 10мкл розведених сполук (серійні розведення 0,5 log) у кожному ямку планшета для аналізу pGT, вносячи кожному сполуку в трьох повторях на тому самому планшеті.

5. На льоду розбавляють білок FAKcd до 1:1000 у буфері для кіназного фосфорильовання. Розносять по 30мкл на ямку.

6. Примітка: Лінійність і придатне розведення необхідно визначити попередньо для кожної партії білка. Вибрана концентрація ферменту повинна бути такою, щоб кількісна оцінка сигналу в аналізі становила приблизно 0,8-1,0 при OD450 і була в лінійному діапазоні швидкості реакції.

7. Готують як контроль без АТФ (шум), так і контроль без сполуки (сигналу).

8. (Шум). В один порожній ряд ямок вносять 10мкл сполук, розведених 1:5 у ДМСО, 80мкл буфера для фосфорильовання (мінус АТФ) і 30мкл розчину FAKcd.

9. (Сигнал). У контрольні ямки вносять 10мкл ДМСО, розведеного 1:5 (мінус сполука) у буфері для кіназного фосфорильовання, 80мкл 75мкм АТФ і 30мкл ферменту FAKcd у розведенні 1:1000.

10. Реакційну суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин при обережному струшуванні на струшувачу пристрої для планшетів.

11. Реакцію зупиняють відсмоктуванням реакційної суміші і промиванням 3 рази буфером для промивання.

12. Розбавляють антитіло проти фосфотирозину, кон'юговане з HRP (pY20HRP) до 0,250мкг/мл (1:1000 вихідного розчину) у блокуючому буфері. Розносять по 100мкл на ямку та інкубують при струшуванні протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

13. Надосад відсмоктують і планшет промивають 3 рази буфером для промивання.

14. Додають 100мкл на ямку розчину ТМВ кімнатної температури, щоб ініціювати розвиток забарвлення. Розвиток забарвлення зупиняють приблизно через 15-30 секунд додаванням 100мкл 0,09М H₂SO₄ на ямку.

15. Сигнал оцінюють кількісно за допомогою виміру оптичної щільності при 450nm на зчитувальному пристрої для мікропланшетів BioRad або зчитувальному пристрої для мікропланшетів, здатному реєструвати при OD450.

16. Результатом інгібування тирозинкіназою активності буде зменшений сигнал оптичної щільності. Сигнал звичайно становить 0,8-1,0 одиниць OD. Значення представлені у вигляді концентрації IC₅₀ у мкм.

Основа на клітинах ELISA індукованої FAK: кінцевий протокол

Матеріали:

96-ямкові планшети з антикролячим антитілом кози Reacti-Bind (Pierce Product №15135ZZ, 115,00 доларів США),

поліклональне антитіло кролика FAKpY397 (Biosource №44624, 315,00 доларів США),

IgG кролика, повна молекула ChromePure (Jackson Laboratories №001-000-003, 60 доларів США 25мг),

мишаче моноклональне антитіло 2A7 клону UBI αFAK (Upstate №05-182, 289,00 доларів США),

антимишачий IgG кози, кон'югований з пероксидазою AffiniPure (Jackson Labs №115-035-146, 95 доларів США 1,5мл),

TBS SuperBlock (Pierce Product №37535ZZ, 99 доларів США), бичачий сироватковий альбумін (Sigma №A-9647, 117,95 доларів США 100г),

субстрат пероксидази TMB (Oncogene Research Products №CL07, 100мл 40доларів США),

ортованадат натрію Na₂VO₄ (Sigma №S6508, 43,95 доларів США 50г),

субстрат MTT (Sigma №M-2128, 25,95 доларів США 500мг),

Середовище зростання: DMEM+ 10% FBS, P/S, Glu, 750мг/мл зеоцину і 50мг/мл гіпоміцину (Zeocin InVitrogen №250-05, 725 доларів США і гіпоміцин In Vitrogen №R220-05, 150 доларів США).

Міфепристон In Vitrogen №110-01, 125 доларів США.

Таблетка не вміщуючих ЕДТА повної суміші інгібіторів протеаз Boehringer Mannheim №1873580.

Оснований на клітинах протокол аналізу FAK відносно вибіркової залежності від кінази phosphoFAKY397.

Спосіб:

Розробляти оснований на клітинах аналіз індукованої FAK у формі ELISA для скринінгу хімічної речовини, щоб ідентифікувати специфічні інгібітори тирозинкінази. В основаному на клітинах аналізі використовують механізм системи GeneSwitch™ (In Vitrogen), щоб екзогенно регулювати експресію і фосфорилування FAK і залежного від кінази сайту автофосфорилування залишку Y397.

Інгібування залежного від кінази автофосфорилування Y397 приводить до зменшеного сигналу оптичної щільності при OD450. Сигнал звичайно становить від 0,9 до 1,5 одиниць OD450 із шумом у діапазоні від 0,08 до 0,1 одиниці OD450. Значення наведені у вигляді концентрації IC₅₀ у мкМ.

В 1 день вирощують A431FAKwt у флаконах T175. За день до виконання основного на клітинах аналізу FAK клітини A431 FAKwt висівають у середовище зростання в 96-ямкові планшети з U-подібним дном. Клітини залишають при 37°C, 5% CO₂ на 6-8 годин перед індукцією FAK. Готують вихідний розчин міфепристону в концентрації 10мкМ в 100% етанолі. Потім вихідний розчин розбавляють до 10х кінцевої концентрації в середовищі зростання. У кожен ямку переносять по 10мкл зазначеного розведення (кінцева концентрація 0,1нМ міфепристону). Клітини залишають при 37°C, 5%

CO₂ протягом ночі (12-16 годин). Також готують контрольні ямки без індукції міфепристомом експресії і фосфорилування FAK.

На 2 день планшет(и) з антикролячим антитілом кози покривають поліклональним антитілом, специфічним до фосфату FAKpY397, приготовленим у буфері TBS SuperBlock, і забезпечують можливість струшування планшета(тів) на струшувачу пристрої при кімнатній температурі протягом 2 годин. Необов'язково контрольні ямки можуть бути покриті 3,5 мкг/мл контрольні антитіла для захоплення (повні молекули кролячого IgG), приготовленого в TBS SuperBlock. 3 рази відмивають від надлишку антитіла FAKpY397, використовуючи буфер. Блокують покритий анти-FAKpY397 планшет(и) 200мкл на ямку блокуючого буфера з 3% БСА/0,5% Твін протягом 1 години при кімнатній температурі на пристрої для струшування планшетів. Під час блокування планшета(ів) готують вихідні розчини сполук у концентрації 5мм в 100% ДМСО. Потім вихідні розчини серійно розводять до 100х кінцевої концентрації в 100% ДМСО. Роблять розведення 1:10, використовуючи 100х розчин, у середовищі зростання і переносять по 10мкл відповідних розведень сполуки в кожен ямку, що містить або індуковані за FAK, або неіндуковані контрольні клітини A431, на 30 хвилин при 37°C, 5% CO₂. Готують лізуючий буфер RIPA (50мМ трис-НСl, рН7,4, 1% NP-40, 0,25% Na-дезоксихолат, 150мМ NaCl, 1мМ ЕДТА, 1мМ Na₂VO₄, 1мМ NaF і одна таблетка повної суміші інгібіторів протеази, яка не містить ЕДТА, на 50мл розчину). Наприкінці 30-хвилинної обробки сполукою відмивають від сполуки 3 рази, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Клітини лізують 100мкл/ямку буфера RIPA.

З покритих планшетів видаляють блокуючий буфер і 3 рази промивають, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Використовуючи 96-ямковий автоматизований мікродиспенсер, переносять по 100мкл цілого клітинного лізату (зі стадії 6) у планшет(и), покритий антитілом кози проти FAKpY397 кролика, щоб захопити білки phosphoFAKY397. Струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Відмивають незв'язані білки 3 рази, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Готують 0,5мкг/мл (розведення 1:2000) реєструючого антитіла UBI αFAK у блокуючому буфері 3% БСА/0,5% Твін. Розподіляють по 100мкл розчину UBI αFAK на ямку і струшують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Відмивають надлишок антитіла UBI αFAK 3 рази, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Готують 0,08мкг/мл (розведення 1:5000) другого антимишачого кон'югованого з пероксидазою антитіла (анти-2MHRP). Розподіляють по 100 мкл на ямку розчину анти-2MHRP і струшують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Відмивають від надлишку анти-2MHRP-антитіла 3 рази, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Додають по 100мкл на ямку розчину субстрату TMB кімнатної температури, забезпечуючи

можливість розвитку забарвлення. Реакцію TMB зупиняють, використовуючи 100мкл на ямку зупиняючого розчину для TMB (0,09M H₂SO₄) і кількісно оцінюють сигнал, вимірюючи оптичну щільність при 450nm на зчитувальному пристрої для мікропланшетів BioRad.

Додаткові клітинні аналізи FAK включені в даний опис у вигляді посилання на заявку Pfizer з № справи патентного повіреного PC 11699, озаглавленої «Inducible focal adhesion kinase cell assay».

У переважному варіанті сполуки згідно з даним винаходом мають активність *in vivo*, що становить менше 100nm, як визначено в аналізі кінази, наприклад, такому, який зазначений у даному описі. Переважно сполуки мають IC₅₀ менше 25nm в аналізі кінази, і більш переважно менше 10nm. У наступному переважному варіанті сполуки мають IC₅₀ в основаному на клітинах аналізі FAK, наприклад, такому, як аналіз, наведений у даному описі, менше 1мкм, більш переважно менше 100nm і найбільше переважно менше 25nm.

Введення сполук згідно з даним винаходом (надалі «активної сполук(и)») можна здійснити будь-яким способом, що робить можливою доставку сполук до місця дії. Такі способи включають пероральні шляхи, інтрадуодеальні шляхи, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну ін'єкцію або інфузію), місцеве і ректальне введення.

Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від суб'єкта, що перебуває на лікуванні, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, розподілу сполуки і рішення лікаря, що призначає. Однак ефективна доза знаходиться в межах приблизно від 0,001 до 100мг на кг маси тіла на добу, переважно приблизно від 1 до 35мг/кг/добу, у вигляді однократних або дробових доз. Для людини масою 70кг така кількість може становити приблизно від 0,05 до 7 г/добу, переважно приблизно від 0,2 до 2,5г/добу. У деяких випадках рівні доз нижче нижньої межі зазначеного вище діапазону можуть бути більше ніж адекватними, тоді як в інших випадках можуть бути використані ще більш високі дози, не викликаючи якого-небудь небезпечного побічного ефекту, за умови, що такі більш високі дози спочатку ділять на кілька невеликих доз для введення протягом доби.

Активна сполука може застосовуватись як єдина терапія, або можуть бути включені одна або декілька інших протипухлинних речовин, наприклад, речовин, вибраних з інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластину; алкілюючих агентів, наприклад, цис-платину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацила, цитозинарабінозиду і гідроксисечовини, або, наприклад, одного із переважних антиметаболітів, [описаних у Європейській заявці на видачу патенту №239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамінова кислота; інгібіторів фактора росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад, адриаміцину і блеоміцину;

ферментів, наприклад, інтерферону; і антигормонів, наприклад, антиестрогенів, таких як нолвадекс (тамоксифен), або, наприклад, антиандрогенів, таких як казодекс (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід). Таке спільне лікування може бути здійснене шляхом одночасного, послідовного або роздільного дозування окремих компонентів лікування.

Фармацевтична композиція, наприклад, може бути у формі, що підходить для перорального введення у вигляді таблетки, капсули, пігулки, порошку, препаратів тривалого вивільнення, розчину, суспензії, для парентеральної ін'єкції у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему, або для ректального введення у вигляді супозиторію. Фармацевтична композиція може бути в дозованих лікарських формах, що підходять для однократного введення точних доз. Фармацевтична композиція буде містити звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт і сполуку відповідно до винаходу у вигляді активного інгредієнта. Крім того, вона може містити інші медичні і фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т.д.

Приклади форм для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук у стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрози. При бажанні такі дозовані форми можуть бути відповідним чином забуферені.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції при бажанні можуть включати додаткові інгредієнти, такі як коригенти, зв'язувальні речовини, ексципієнти тощо. Таким чином, для перорального введення таблетки, що містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть бути використані разом з різними дезинтегруючими агентами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі комплексні силікати, і зі з'єднувальними агентами, такими як сахароза, желатин і акацієва камедь. Крім того, ковзні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк, часто застосовні з метою таблетування. Тверді композиції подібного тину також можуть бути використані у м'яких і твердих наповнюваних желатинових капсулах. Переважні для цієї речовини включають лактозу або молочний нукор і високомолекулярні поліетиленгліколі. У тому випадку, коли потрібні водні суспензії або еліксири для перорального введення активної сполуки, у них сполуки можна комбінувати з різними підсолоджувачами або коригентами, забарвлюючими речовинами або барвниками, і при бажанні з емульгаторами або суспендуючими агентами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з конкретною кількістю активної сполуки відомі або будуть відомі фахівцям у даній галузі. [Наприклад, дивіться Remington's

Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).]

Приклади і одержання, наведені нижче, додатково ілюструють і пояснюють на прикладах сполуки згідно з даним винаходом і способи одержання таких сполук. Варто розуміти, що обсяг даного винаходу жодним образом не обмежений обсягом наступних прикладів і одержань. У наступних прикладах молекули з одним хіральним центром, якщо не обговорено особливо, існують у вигляді рацемічної суміші. Такі молекули з двома або більше хіральною центрами, якщо не обговорено особливо, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути одержані способами, відомими в даній галузі.

У тому випадку, коли згадують ВЕРХ-хроматографію, застосовно до наведених нижче одержань і прикладів, загальними використовуваними умовами, якщо не обговорено особливо, є наступні умови. Використаю колонку ZORBAX RXC18 (виробництва Hewlett Packard) довжиною 150мм та із внутрішнім діаметром 4,6мм. Зразки аналізують на системі Hewlett Packard-1100. Використовують спосіб на основі градієнта розчинників від буфера 100 процентів ацетату амонію/оцтова кислота (0,2М) до 100 процентів ацетонітрилу протягом 10 хвилин. Потім система переходить до циклу промивання 100-процентним ацетонітрилом протягом 1,5 хвилин і потім 100-процентним буферним розчином протягом 3 хвилин. Швидкість потоку протягом зазначеного періоду постійна і становить 3мл/хвилину.

У наступних прикладах і описах одержання «Et» означає етил, «Ac» означає ацетил, «Me» означає метил і «Bu» означає бутил.

Приклади

Загальні способи

Одержання 5-нітрооксіндолу

До розчину оксіндолу (26г) в 100мл концентрованої сірчаної кислоти при -15°C краплями додавали азотну кислоту, що димить (8,4мл). Особливу увагу звертали на те, щоб підтримувати температуру реакційної суміші при -15°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім вливали в крижану воду. Утворювався жовтий осад, який виділяли фільтруванням, одержуючи 34 грами (98%) 5-нітрооксіндолу.

Одержання 5-амінооксіндолу (2)

До розчину 5-нітрооксіндолу (25г) в 120мл диметилацетаміду в посудині Парра додавали 10% Pd/C (0,5г). Суміш гідрували (40фунтів/кв. дюйм H₂) протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат розбавляли ефіром (2 л), одержуючи 5-амінооксіндол (10,5г; 50%).

Одержання 5-трифторметилпіримідину (3)

5-трифторметилурацил (250г, 1,39моль) і оксихлорид фосфору (655мл, 6,94моль, 5екв.) завантажували в 4-гирлу колбу об'ємом 3л, обладнану верхньою мішалкою, зворотним холодильником, краплинною лійкою і внутрішньою

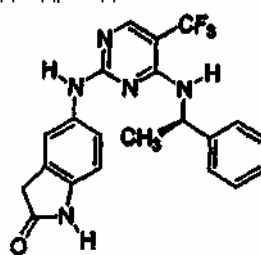
термопарою. Вміст підтримували в атмосфері азоту в міру того, як до суспензії частинами додавали концентровану фосфорну кислоту (85% мас, 9,5мл, 0,1екв.), одержуючи помірний екзотермічний ефект. Потім краплями додавали діізопропілетиламін (245мл, 1,39моль, 1екв.) протягом 15 хвилин з такою швидкістю, щоб внутрішня температура реакції досягала 85-90°C до кінця додавання. До кінця додавання аміну реакційна суміш являла собою гомогенний світло-оранжевий розчин. Починали нагрівання і оранжевий розчин підтримували при 100°C протягом 20 годин, у цій часовій точці аналіз ВЕРХ реакційної суміші показав, що вихідна речовина була витрачена. Зовнішнє нагрівання забирали і вміст колби прохолоджували до 40°C і потім краплями додавали до охолодженої суміші 3 н. HCl (5л, 10екв.) і діетиловий ефір (2л), підтримуючи температуру чаші для гасіння від 10 до 15°C. Шари розділяли, і водний шар один раз екстрагували ефіром (1л). Органічні шари об'єднували. Промивали водою доти, доки промивні води ставали нейтральними (промивання 5×1,5л), сушили, використовуючи MgSO₄, і концентрували, одержуючи 288г (вихід 95%) світло-оранжевої олії з чистотою 96% (ВЕРХ). Одержаний продукт можна додатково очистити дистиляцією (т. кип. 109°C при 79мм Hg).

Одержання 5-(4-хлор-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-ону (4)

До розчину 5-трифторметил-2,4-дихлорпіримідину (214,8г; 0,921моль) у суміші 1:1 DCE/трет-BuOH (1,240л) додавали 1М розчину хлориду цинку в ефірі (1екв.; 0,921л). Через 0,5 години додавали 5-амінооксіндол (124г; 0,837моль), потім триетиламін (129,4мл; 0,921моль), підтримуючи температуру при 25°C. Реакційній суміші давали можливість перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували і продукт розтирали в метанолі, одержуючи у вигляді жовтої твердої речовини (224,3г; 82%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400Мгц) δ 3,29 (с, 2H), 6,76 (д, J=7,9Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3Гц), 7,51 (шир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 10,49 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 100Мгц) δ 177,0, 161,3, 158,7 (шир.), 140,7, 132,8, 126,9, 123,7 (кв, J=268Гц), 121,0, 118,7, 111,2 (кв, J=32Гц), 109,6, 36,7; ВЕРХ, час утримання 5,759 хвилини. LRMS (M+) 329,1, 331,1.

Приклад 1

5-[4-(R-1-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он



До розчину суміші 1:1 DCE/трет-BuOH-спирт (співвідношення 1:1,4мл) і 5-(4-хлор-5-

трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-ону (0,15г; 0,456ммоль) додавали(R)(+)-альфа-фенетиламін (0,071мл; 0,547ммоль) і дізопропілетиламін (0,081мл, 0,456ммоль). Одержаний в результаті розчин перемішували в атмосфері азоту і нагрівали до 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш прохолоджували до кімнатної температури, розбавляли ~10мл суміші 1:1 дихлорметану і метанолу з наступним додаванням 0,5г МР-карбонату. Одержану в результаті суміш перемішували, фільтрували, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (співвідношення 97:2,8:0,3 хлороформ/метанол/концентрований гідроксид амонію). Необхідну зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (0,021г; 11%). ВЕРХ, час утримання: 6,46 хвилини. LRMS (M^+) 413,4.

Наступні сполуки відповідно до винаходу одержували нагріванням хлорпіримідину (4) з відповідним аміном, як у прикладі 1. Аміни, використовувані в даних реакціях або одержували комерційно і використовували в одержаному виді, або, альтернативно, їх одержували звичайними для амінів способами синтезу, відомими фахівцям у даній галузі. Якщо не обговорено особливо, сполуки, що мають хіральні центри, одержували у вигляді рацемічних сумішей.

Таблиця 1

Сполуки, одержані способом згідно з прикладом 1

Назва сполуки	Час утримання ВЕРХ (хвилини)	МС дані (M+H)
N-(1-метил-1-фенілетил)-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}метансульфонамід	6,46	597,5

індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензолсульфонамід		
3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензолсульфонамід	4,87	479,1
5-{4-[3-(трифторметансульфоніл)бензиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	6,35	532,1
5-{4-[(піперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	3,74	407,3
5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,21	485,2
N-{3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл}метансульфонамід	5,22	493,3
3-оксо-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}піперидин-1-іл}пропіонітрил	4,92	474,3
5-{4-[3-(1,1-діоксо-1N'-ізотіазолідин-2-іл)пропіламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,89	471,1
5-{4-(2-метилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	6,53	380,3
5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,17	485,3
N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід	4,38	431,2
N-{4-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]-бутил}метансульфонамід	4,78	459,3
5-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,22	485,3
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід	4,81	445,1
3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніловий складний ефір метансульфонові кислоти	5,67	494,1
N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід	4,58	445,1
5-{4-[(4-метансульфонілморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,87	487,2
N-(4-фтор-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл аміно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід	5,29	511,1
5-{4-[(5-оксоморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,12	423,3
N-(4-метокси-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід	5,38	523,2
N-(4-метил-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід	5,30	507,2
5-{4-(3-метансульфонілметилбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,14	492,2
5-{4-[(4-трифторацетилморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,64	505,1
5-{4-[(1-метансульфонілметиллазетидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,76	457,2
N-метил-N-(4-метил-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)метансульфонамід	6,66	521,3
5-{4-[(1-метансульфонілпіролідин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,97	471,2
N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід	5,02	459,2
5-{4-[2-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,71	499,4
5-{4-[(4-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	4,68	479,1
трет-бутиловий складний ефір {2,2-диметил-3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}метансульфонамід	7,01	495,0

5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}карбамінової кислоти		
5-[4-(3-ізопропоксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,27	410,4
5-[4-[(1-метилпіперидин-3-ілметил) аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,71	421,0
5-[4-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,16	408,3
5-[4-(2-етилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,95	394,3
5-[4-[(тетрагідрофуран-2R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,30	394,3
5-[4-[(тетрагідрофуран-2S-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,30	394,3
5-[4-(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,98	404,2
5-[4-[(1-метансульфонілпіролідин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,08	471,3
5-[4-[(адаматан-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	7,89	458,3
5-[4-[(адаматан-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,20	473,3
5-[4-(2-метокси-2-метилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,87	396,3
5-[4-[(ендо-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,74	416,3
диметилловий складний ефір 3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}бензил}фосфонові кислоти	5,03	522,2
5-[4-(3-метилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,87	380,2
5-[4-[(2-гідроксикіклогексилметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,66	422,2
N-(4-метокси-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)-N-метилметансульфонамід	5,69	537,2
5-[4-[(4-етансульфонілморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,11	501,3
5-[4-[(пропан-2-сульфоніл) морфолін-2-ілметил] аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,35	515,2
5-[4-[(4-ацетилморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,43	451,2
5-[4-[(4-пропілморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,74	465,2
5-[4-[(4-(2,2-диметилпропіоніл)морфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,43	493,2
метилловий складний ефір 2-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}морфолін-4-карбонів кислоти	5,04	467,2
5-[4-[(4-метоксіацетилморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,44	481,2
5-[4-(3-етансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,36	492,3
5-[4-[(4-метансульфонілморфолін-2R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,84	487,3
5-[4-[(4-метансульфонілморфолін-2S-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,86	487,3
5-[4-[(піримідин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,53	402,3
5-[4-[(піразин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,42	402,1

N-(4-фтор-3-{[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил}феніл)-N-метилметансульфонамід	5,55	523,3
5-[4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,17	485,3
5-[4-[(4-ізобутирилморфолін-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,03	479,2
5-[4-(3,3-диметил-2-оксобутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,00	408,2
5-[4-(1,2-диметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,65	380,3
5-[4-(2-метокси-1-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,57	382,3
5-[4-[2-(1,1-діоксо-1D ⁶ -ізотіазолідин-2-іл)-етил аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,59	457,3
5-[4-(3-метиламінопропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,47	381,3
5-[4-[(піридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,62	401,3
5-[4-[(6-метансульфонілпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,89	479,3
5-[4-[3-(1,1-діоксо-1,1,6-ізотіазолідин-2-іл)бензиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,45	519,2
5-[4-(1R-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,42	414,4
5-[4-ізопропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,84	352,2
5-(4R-втор-бутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,22	366,2
5-(4S-втор-бутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,23	366,2
5-[4-(2-метиламіноетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,29	367,3
5-[4-(1S-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,42	414,3
5-[4-[(2-метансульфонілметилтіазол-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,72	499,3
5-[4-пропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,91	352,2
5-[4-(2-гідрокси-1-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,49	368,2
5-[4-(1-гідроксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,85	382,2
5-[4-[(5-метансульфонілпіридин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,55	479,4
5-[4-[(піридин-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,49	401,2
5-[4-(1,3-диметилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,99	394,3
N-ізопропіл-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід	5,12	487,3
5-[4-(1S-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідро-індол-2-он	5,23	396,3
N-циклогексил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}метансульфонамід	6,24	527,2
5-[4-(1, 2, 3, 4-тетрагідронафталін-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	440,4	7,17
5-[4-[(1-метансульфонілпіролідин-23-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,07	471,2
5-[4-[(3-метилтіофен-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-	6,18	420,4

дигідроіндол-2-он		
5-[4-[(1-метансульфонілпіролідін-3R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,95	471,2
5-[4-(2-гідрокси-1S-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,28	430,3
5-[4-(2-гідрокси-1S-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,49	368,3
5-[4-(1R-гідроксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,85	382,2
5-[4-(1-піримідин-4-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,84	416,3
5-[4-(1,1-діоксотетрагідро-1-тіофен-3-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,67	426,3
5-[4-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,27	390,3
5-[4-(2-піперидин-2-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,79	421,4
5-[4-(ізобутилметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,82	380,3
N-метил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл}метансульфонамід	5,49	507,4
N-етил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл}метансульфонамід	5,67	521,3
5-[4-(2-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,47	478,2
N-ізопропіл-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл}метансульфонамід	5,81	535,3
5-[4-[(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпридиніл-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,79	4R ⁴ 3
5-[4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,17	485,3
5-[4-[2R-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,70	499,4
5-[4-[2S-(1-метансульфонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,70	499,4
5-[4-(3-метилсульфанілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,83	398,2
5-[4-(13-гідроксиметил-3-метилсульфанілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,02	428,2
5-[4-(2-гідрокси-1R-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,49	368,3
5-[4-(1R-гідроксиметил-2-метилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,23	396,4
N-етил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]метансульфонамід	5,31	473,3
5-[4-[(1-метансульфонілпіролідін-3R-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,94	471,4
5-[4-(1S-гідроксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,86	382,3
5-[4-(3,5-динітробензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,04	490,1
N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід	5,84	493,1
N-ізопропіл-N-{2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил]метансульфонамід	5,37	473,3
5-[4-(2-гідрокси-1-фенілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,29	430,3
5-[4-(1R-гідроксиметил-3-метилбутиламіно)-5-		

трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,59	410,4
5-[4-(1S-гідроксиметил-3-метилбутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,59	410,4
5-[4-[(1-метансульфонілпіперидин-2S-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,16	485,3
5-[4-[(1-метансульфонілпіролідін-2H-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,08	471,3
5-[4-(метилпіридин-2-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,37	415,3
5-[4-[(3-метансульфонілбензил)метиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,66	492,3
N-метил-N-(2-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]метил]феніл)метансульфонамід	5,63	507,3
5-[4-(метилпіридин-3-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,25	415,4
5-[4-[(1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)метиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,69	499,4
5-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,12	415,3
5-(4-циклопентиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,47	378,3
5-[4-(2,6-диметоксibenзиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,78	460,3
5-[4-[(1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,99	418,3
5-[4-(2-імідазол-1-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,58	404,2
5-[4-[(пиридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,95	401,4
5-[5-трифторметил-4-(2-трифторметилбензиламіно)піримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,57	468,2
5-[4-[(3-метилпіридин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,07	415,3
5-[4-(3-метансульфонілбензиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,16	478,2
5-[4-[2-(1-ацетилпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,22	463,4
5-[4-[2-(1-пропіонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,65	477,4
5-[4-[2-(1-циклопропанкарбонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,86	489,4
5-[4-[2-(1-ізобутирилпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,07	491,3
5-[4-[2-(1-бутирилпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,99	491,4
5-[4-[2-(1-метоксіацетилпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметил-піримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,19	493,4
5-[4-[2-(1-циклобутанкарбонілпіперидин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,31	503,4
N-метил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]ацетамід	4,47	423,3
N-метил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]пропіонамід	4,89	437,45
метил-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]амід циклопропанкарбонової кислоти	5,07	449,3
N-метил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл]ізобутирамід	5,24	451,3
N-метил-N-{3-[[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-		

індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}бутирамід	5,25	451,4
2-метокси-N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}ацетамід	4,47	453,3
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}амід циклобутанкарбонової кислоти	5,48	463,4
2,2,N-триметил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}пропіонамід	5,80	465,3
2,N-диметил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}бутирамід	5,55	465,3
N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}бензамід	5,38	485,3
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}амід ізоксазол-5-карбонової кислоти	4,91	476,2
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}амід морфолін-4-карбонової кислоти	4,78	494,3
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}амід етансульфонової кислоти	5,29	473,3
метил-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}амід пропан-1-сульфонової кислоти	5,71	487,3
1,1,3-триметил-3-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}сульфонілсечовина	5,53	488,3
2,2,2-трифтор-N-метил-N-{3-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіл}ацетамід	5,80	477,2
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}ацетамід	4,23	409,2
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}пропіонамід	4,61	423,2
метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід циклопропанкарбонової кислоти	4,77	435,2
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}ізобутирамід	4,94	437,2
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}бутирамід	4,95	437,2
2-метокси-N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}ацетамід	4,21	439,2
метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід циклобутанкарбонової кислоти	5,17	449,3
2,2,N-триметил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}пропіонамід	5,57	451,4
2,N-диметил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}бутирамід	5,26	451,4
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}бензамід	4,80	471,3
метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід ізоксазол-5-карбонової кислоти	4,51	462,3
метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід морфолін-4-карбонової кислоти	4,41	480,3
N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}метансульфонамід	4,77	445,1
метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід етансульфонової кислоти	5,03	459,2

метил-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}амід пропан-1-сульфонової кислоти	5,44	473,3
1,1,3-триметил-3-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}сульфонілсечовина	5,49	474,2
2,2,2-трифтор-N-метил-N-{2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]етил}ацетамід	5,49	463,2
5-[4-(2-гідроксietiламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,05	354,3
5-(4-циклопропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,41	350,3
5-(4-циклобутиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	6,01	364,3
5-[4-(1,4-диметилпентиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	7,45	408,4
5-[4-(3-імідазол-1-ілпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,77	418,3
5-[4-(2-феноксietiламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,34	430,3
5-[4-(1-циклогексietiламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	7,61	420,4
5-[4-(1-гідроксиметил-2,2-диметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,64	410,4
5-[4-(1-метоксиметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,96	396,3
5-[4-(індан-2-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,78	426,4
5-[4-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	7,16	440,3
5-(4-циклогептиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	7,21	406,3
5-[4-[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,04	422,3
етилловий складний ефір 4-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]масляної кислоти	5,65	424,2
5-[4-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	3,72	384,2
5-[4-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,09	396,3
5-[4-[(ізохроман-1-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,36	456,3
5-[4-(4-гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-1-тіофен-3-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,42	442,2
5-[4-(2-метокси-1-метилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,58	382,3
5-[4-(транс-4-метилсульфанілетрагідрофуран-3-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,37	426,3
5-[4-(транс-2-(піримідин-2-ісульфаніл)циклопентиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,32	488,3
5-[4-(індан-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	6,86	426,3
5-[4-[2-(2-гідроксietiлсульфаніл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	4,66	414,3
5-[4-[2-(піридин-3-ілокси)пропіламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,20	445,3
5-[4-[2-(6-метилпіридин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно]-1,3-дигідроіндол-2-он	5,00	429,3

5-{4-[(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,01	458,2
5-{4-[(1-метил-1Н-піразол-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,60	404,3
5-{4-[(4,5,6,7-тетрагідробензотіазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,93	461,2
5-{4-(1-феніл-3-[1,2,4]тріазол-1-илпропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,24	495,2
5-(4-ізобутиламіно-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	6,12	366,4
5-{4-(2-циклогексил-1-гідроксиметилетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,41	450,4
метиловий складний ефір 2-[2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-4-іламіно]пропіонової кислоти	5,26	396,3
5-(4-циклоксиліаміно-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	6,82	392,3
5-{4-(3-гідроксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,24	368,3
5-{4-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	3,54	418,3
5-{4-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,89	380,3
5-{4-(дициклопропілметиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,59	404,3
5-{4-[2-(5-метил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,00	419,3
5-{4-(2-етилсульфаніетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,99	398,3
5-{4-(2-феноксипропіламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,57	444,2
5-{4-[(1-етил-5-оксипіролідин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,57	435,2
5-{4-[(1-(2-метоксietiл)-5-оксипіролідин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,44	465,2
5-{4-(бензгідріламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	7,26	476,2
5-{4-[2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,90	418,3
5-{4-[(4-метил-1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	3,40	404,2
5-{4-[(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,00	430,2
5-{4-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,18	435,2
5-{4-[2-(1Н-бензоімідазол-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,39	454,2
5-{4-[(5-метил[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,25	406,3
5-{4-[(5-феніл-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,92	467,3
5-{4-[(1Н-індол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,10	439,3
5-{4-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,77	418,3
5-{4-[(бензотіазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,77	457,2
5-{4-[(3-метилизоксазол-5-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,02	405,3

5-{4-[(4-метилтіазол-2-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,12	421,2
5-{4-[1-(4-метилтіазол-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,62	435,2
5-{5-трифторметил-4-[(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілметил)аміно]піримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,95	432,2
5-{4-[1-(2-метилтіазол-4-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,69	435,3
5-{4-[(3-метилімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,03	460,3
5-{4-[1-(5-метил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,20	419,3
5-{4-[1-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,02	432,3
5-{4-[2-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	4,85	432,4
5-{4-[2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,17	444,4
5-{4-[2-(4-метил-5,6,7,8-тетрагідрокхіназолін-2-іл)етиламіно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,88	484,4
5-{4-(2-тіазол-4-ілетиламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	5,18	421,3
5-(4-диметиламіно-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно)-1,3-дигідроіндол-2-он	5,60	338,3
5-{4-[(1-піримідин-2-ілпіперидин-3-ілметил)аміно]-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,17	485,4
5-{4-(індан-1-іламіно)-5-трифторметилпіримідин-2-іламіно}-1,3-дигідроіндол-2-он	6,85	426,3

Даний винахід не обмежений обсягом конкретних варіантів, наведених у даному описі. Звичайно, різні модифікації винаходу, крім тих, які зазначені в даному описі, стануть очевидними для фахівців у даній галузі на підставі наведеного вище опису і супровідних фігур. Мається на увазі, що такі модифікації входять в обсяг прикладеної формули винаходу.

Всі патенти, заявки, публікації, способи тестування, література та інші матеріали, цитовані в даному описі, включені таким чином в опис у вигляді посилання в повному обсязі.