

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**014098**

(13)

**B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации  
и выдачи патента: **2010.08.30**

**(21)** Номер заявки: **200701582**

**(22)** Дата подачи: **2006.01.30**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**C07D 239/48** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)

**(54) ЗАМЕЩЁННЫЕ 5-ФЕНИЛПИРИМИДИНЫ В ТЕРАПИИ РАКА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА У ЖИВОТНЫХ**

**(31)** **05001955.3**

**(32)** **2005.01.31**

**(33)** **EP**

**(43)** **2008.02.28**

**(86)** **PCT/EP2006/000774**

**(87)** **WO 2006/079556 2006.08.03**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:

**БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)**

**(72)** Изобретатель:

**Райнхаймер Йоахим, Гротэ Томас, Мюллер Бернд, Наве Барбара, Шивек Франк, Швиглер Аня, Ябс Торстен (DE), Блеттнер Карстен (CN)**

**(74)** Представитель:

**Беляева Е.Н. (BY)**

**(56)** **WO-A-2005019187**

**WO-A-2006005571**

**EP-A-0459819**

**WO-A-9830550**

**WO-A-2005030734**

**WO-A-8404746**

**WO-A-2005030216**

**WO-A-2004009560**

**US-A-4006235**

**WO-A-03043993**

**WO-A-02074753**

**WO-A-03070721**

**(57)** Настоящее изобретение относится к замещенным 5-фенил пиримидинам формулы I, которые несут радикал X в 4-ой позиции пиримидинового кольца, радикал Y в 6-ой позиции пиримидинового кольца, где X означает группу формулы NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, в которой R<sup>1</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, которые могут быть замещены C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, R<sup>2</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, радикал Y выбирается из группы, состоящей из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила и фармацевтически приемлемым солям замещенного 5-фенил пиримидина I для применения в терапии или лечении раковых заболеваний.

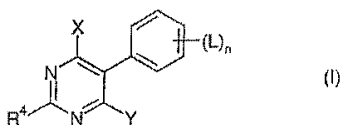
**014098**

**B1**

**B1**

**014098**

Настоящее изобретение относится к фенилпиримидинам с биологической активностью, более конкретно к применению в терапии рака замещенных 5-фенилпиримидинов формулы I или их фармацевтически приемлемых солей



где X означает группу формулы  $NR^1R^2$ , в которой

$R^1$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_1$ - $C_8$ -галоалкил или  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, которые могут быть замещены  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,

$R^2$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиниловое, 3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-иловое, пиперидиниловое, морфолиниловое или тиоморфолиниловое кольцо, которое может быть замещено  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,

Y означает радикал, выбранный из группы, состоящей из галогена и  $C_1$ - $C_4$ -алкила,

L означает радикал, выбранный из группы, состоящей из галоида, циано, нитро,  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы,  $CONH_2$  и  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила,

n имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^4$  означает радикал, отличный от водорода и содержащий от 1 до 15 атомов, отличных от водорода и выбранных из углерода, галогена, азота, кислорода и серы, при этом число атомов углерода может быть от 0 до 10, атомов галогена может быть от 0 до 5 и число гетероатомов, отличных от галогена, может быть от 1 до 4, причем  $R^4$  представляет собой радикал, выбранный из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , где

$R^{4a}$  означает циано, 2-оксопирролидин-1-ил,  $-C(S)NH_2$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-CR^c=NOR^a$ ,  $-ON=CR^aR^b$ ,  $-NHN=CH(C(CH_3)CO)OC_2H_5$  или  $-C(=NOR^c)-NH_2$ , где  $R^a$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $R^b$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $R^c$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил, а  $R^3$  может также означать  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,

$R^{4b}$  означает 5- или 6-членный ароматический гетероциклический радикал, содержащий 1, 2 или 3 атома азота в качестве членов кольца или 1 или 2 атома азота и 1 атом кислорода или серы в качестве членов кольца, при этом  $R^{4b}$  может быть замещен 1-3 одинаковыми или различными группами  $R^{44}$ , где  $R^{44}$  означает галоид, гидрокси, циано, оксо, нитро, amino, меркапто,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонилокси, карбамоил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонил, морфолинокарбонил, пирролидинокарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбониламино,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламино, ди( $C_1$ - $C_6$ -алкил)амино,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфонил, гидроксисульфонил, аминосульфонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиносульфонил, ди( $C_1$ - $C_6$ -алкил)аминосульфонил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота или серы, при этом алкильные, фенильные, гетероарильные, циклоалкильные и алкоксильные группы в радикалах  $R^{44}$  могут быть частично или полностью галогенированы или замещены  $C_1$ - $C_6$ -алкилтиогруппой.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей 5-фенилпиримидин вышеприведенной формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Более того, изобретение относится к применению 5-фенилпиримидина формулы I и его фармацевтически приемлемых солей при производстве лекарственных средств для лечения рака и к способу лечения рака у животных, который включает введение нуждающемуся в таком лечении животному эффективного количества 5-фенилпиримидина формулы I или его фармацевтически приемлемых солей.

Несмотря на значительные достижения в исследовании и новые альтернативы лечения, рак до сих пор является одной из лидирующих причин смерти. Среди различных типов рака, таких как рак лёгких, молочной железы, предстательной железы и толстой кишки, наряду с лимфомами толстой кишки, более часто диагностируется рак яичников, который является вторым по частоте раком репродуктивной системы после рака молочной железы у женщин. Известно большое количество цитотоксических соединений для эффективного подавления роста опухолевых клеток, включающих анатоксины, такие как паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер), винка-алколоиды винорельбин, винбластин, виндесин и винкристин. Однако эти соединения представляют собой натуральные продукты, имеющие комплексную структуру, и поэтому сложны для производства.

Вследствие этого целью настоящего изобретения является выбор соединений, которые эффективно контролируют и ингибируют рост и/или размножение опухолевых клеток и поэтому пригодны в лечении рака. Весьма желательно, чтобы эти соединения были синтезированы из простых соединений согласно стандартным методам органической химии.

Обнаружено, что эти и дальнейшие цели достигнуты с помощью 5-фенилпиримидинов формулы I, определенных выше. Кроме того, мы нашли способ лечения рака, который включает введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества 5-фенилпиримидина формулы I или его фармацевтически приемлемых солей.

Замещенные 5-фенилпиримидины I изредка описывались в литературе, например в WO 02/074753, WO 03/070721, WO 03/043993 и WO 2004/103978. Соединения, раскрытые в этих документах, действуют против различных фитопатогенных грибов. Однако эти документы не описывают и не говорят о том, что данные соединения могут быть эффективны в лечении заболеваний или даже в лечении рака.

Замещенные 5-фенилпиримидины I могут быть получены способами, раскрытыми в заявках WO 02/074753, WO 03/070721, WO 03/043993, WO 2004/103978, PCT/EP04/07258 и DE 102004034197.4 и в приведенной в них литературе, а также стандартными способами органической химии.

Возможно также применять физиологически приемлемые соли 5-фенилпиримидинов I, особенно кислотно-аддитивные соли с физиологически приемлемыми кислотами. Примерами применяемых физиологически приемлемых органических и неорганических кислот являются хлорводородная кислота, бромводородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, органические сульфоновые кислоты, имеющие от 1 до 12 атомов углерода, например C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, циклоалифатические сульфоновые кислоты, такие как S-(+)-10-камфарносульфоновые кислоты и ароматические сульфоновые кислоты, такие как бензилсульфоновая кислота и толуолсульфоновая кислота, ди- и трикарбонные кислоты, гидроксикарбонные кислоты, имеющие от 2 до 10 атомов углерода, такие как щавелевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, слизевая кислота, молочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, гликоливая кислота, адипиновая кислота, также как цис- и транс-коричная кислота, фуранкарбонная кислота и бензойная кислота. Другие применимые кислоты описаны в Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], том 10, страницы 224 и далее, Birkhauser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. Физиологически приемлемые соли 5-фенил пиримидинов I могут быть представлены как моно-, ди-, три- и тетракисные соли, то есть они могут содержать 1, 2, 3 или 4 из молекул вышеупомянутых кислот на молекулу формулы I. Молекулы кислот могут быть представлены в кислотной форме или как анион. Кислотно-аддитивные соли приготавливаются обычным способом путем смешивания свободного основания 5-фенил пиримидина формулы I в водном растворе или органическом растворителе, как, например, низший спирт - метанол, этанол, n-пропанол или изопропанол, а также этилкетон или сложный эфир, такой как этилацетат. Растворители, в которых кислотно-аддитивная соль I нерастворима (антирастворители), должны быть добавлены для осаждения соли. Подходящие антирастворители включают C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилы сложных эфиров C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алифатических кислот, таких как этилацетат, алифатические и циклоалифатические гидрокарбонаты, такие как гексан, циклогексан, гептан и т.д., ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиловые эфиры, такие как метиловый, тертбутиловый эфиры или диизопропиловый эфир.

В качестве примеров общих терминов для имеющихся в формуле I заместителей можно назвать: фтор, хлор, бром и йод для галогена;

метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил или пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил и 1-этил-2-метилпропил для алкил и алкильных частей алкокси, алкилтио, алкоксикарбонил, алкиламино, ди(алкил)амино, алкиламинокарбонил, ди(алкил)амино-карбонил, алкилкарбониламино, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкиламиносульфонил или ди(алкил)аминосulfанил;

этинил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтинил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и 2-метил-2-пропенил для алкенила;

этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 1-метил-2-пропинил для алкинила;

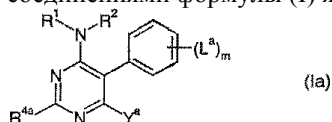
циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил для циклоалкила;

хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорфтил и пентафторэтилгалоалкил для галоалкила;

2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 5-пиразолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-имидазолил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил и 1,3,4-триазол-2-ил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазин-2-ил и 1,2,4-триазин-3-ил, 3-пиразолидинил, 4-пиразолидинил, 5-пиразолидинил, 2-пирролодин-2-ил, 2-пирролодин-3-ил, 3-пирролодин-2-ил, 3-пирролодин-3-ил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, пиридин(1,2-дигидро)-2-он-1-ил, 2-пиперазинил, 1-пиримидинил, 2-пиримидинил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил для вышеприведенных 5- или 6-членных ароматических гетероциклических радикалов или 5- или 6-членных гетероариллов.

Предпочтительные значения радикала R<sup>4</sup> приведены в зависимых пп.2-5 формулы изобретения.

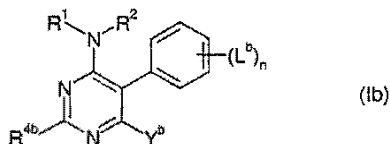
Кроме того, предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения формулы Ia



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{4a}$  имеют указанные выше значения,  
 $m$  имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5, в особенности 1, 2 или 3;

$Y^a$  означает галоген или метил;

$L^a$  означает, независимо друг от друга галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси и  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил, а также соединения формулы Ib



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^{4b}$  такие, как указано выше,  
 $n$  имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2 или 3;

$Y^b$  означает галоген, или метил;

$L^b$  означает независимо друг от друга, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил.

Замещенные 5-фенил пиримидины I эффективно ингибируют рост и/или размножение опухолевых клеток, как может быть показано в стандартных тестах на линиях опухолевых клеток, таких как HeLa, MCF-7 и COLO 205. В особенности, 5-фенил пиримидины I в общем показывают значения  $IC_{50} < 10^{-6}$  моль/л (т.е.  $< 1$  мкМ), предпочтительно значения  $IC_{50} < 10^{-7}$  моль/л (т.е.  $< 100$  нМ) для ингибирования клеточного цикла в HeLa клетках, как определяется методикой проверки, указанного ниже.

Основываясь на результатах стандартных фармакологических методик проверки, замещенные 5-фенил пиримидины являются пригодными в качестве средств для лечения, ингибирования и контроля роста и/или размножения раковых опухолевых клеток и сопутствующих заболеваний у нуждающихся в этом субъектов. Эти соединения используются в терапии рака у теплокровных позвоночных, т.е. млекопитающих и птиц, в особенности людей, но также у других млекопитающих экономической или социальной важности, например плотоядных животных, такие как коты, собаки, свиньи (свиньи, кабаны и дикие кабаны), жвачные (например: крупный рогатый скот, рогатый скот, овцы, олени, козлы, зубры) и лошади, или птицы, в особенности домашние птицы, такие как индюки, куры, утки, гуси, цесарки и другие.

В частности, 5-фенил пиримидины I применяются в терапии рака или раковых заболеваний, включающих рак молочной железы, легкого, толстой кишки, простаты, меланому, рак эпидермиса, почки, мочевого пузыря, губы, гортани, пищевода, желудка, яичника, поджелудочной железы, печени, кожи и мозга.

Эффективная доза применяемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от определенного применяемого соединения, способа введения и тяжести лечебного состояния. Однако в общем удовлетворительные результаты достигаются тогда, когда соединения по изобретению назначаются в количественных пределах от 0,10 до 100 мг/кг массы тела в день. Предпочтительным режимом для оптимальных результатов является от 1 мг до 20 мг на кг массы тела в день, и применяются такие разовые дозы, что в общем субъекту массой тела около 70 кг в течение 24 ч вводится от 70 мг до 1400 мг активного соединения.

Режим дозирования для лечения млекопитающих может регулироваться для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, несколько разделенных на части доз могут вводиться ежедневно или доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от тяжести терапевтической ситуации. Практическим преимуществом является то, что эти активные вещества могут быть введены любым удобным путем, такими как оральный, внутривенный, внутримышечный или подкожный. Активные соединения могут быть введены перорально, например с инертным разбавителем, или с усваиваемой съедобной оболочкой, или они могут быть упакованы в твердые или мягкие желатиновые капсулы, спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу рациона. Для терапевтического орального применения эти активные соединения могут быть объединены с наполнителями и использованы в форме рассасывающихся таблеток, буккальных таблеток, драже, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и других. Такие соединения и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного вещества. Процент соединений и препаратов может конечно варьировать по массе от 2% до 60%. Количество активного вещества в таких терапевтически используемых соединениях таково, что будет достигнута подходящая доза. Предпочтительные соединения или препараты на основе настоящего изобретения приготовлены таким образом, что форма разовой дозы для орального приема содержит от 10 до 1000 мг активного вещества.

Таблетки, драже, пилюли, капсулы и др. могут также содержать: связующее вещество, такое как

трагант, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин, наполнители, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующее вещество, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту и другие; скользящие вещества (лубриканты), такие как стеарат магния; подсластители, такие как сахароза, лактоза; или ароматизирующие вещества, такие как мята, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда форма разовой дозы представляет собой капсулу, она может содержать в дополнение к вышеуказанным веществам жидкий носитель. Различные другие вещества могут присутствовать в виде покрытий или иным образом изменять физическую форму разовой дозы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать активное вещество, сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабен в качестве консерванта, красители и ароматизаторы, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Естественно, любое вещество, используемое в изготовлении любой формы разовой дозы, должно быть фармацевтически чистым и по существу нетоксичным в результате применения. Кроме того, эти активные соединения могут быть включены в препараты и препаративные формы с замедленным высвобождением.

Эти активные соединения могут также вводиться парентерально или интраперитонеально. Растворы и суспензии этих активных соединений в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли могут быть приготовлены в воде, которая смешана с сурфактантом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии могут быть также приготовлены в глицероле, жидком полиэтиленгликоле и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного использования, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления по мере надобности стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой во всем объеме, чтобы легко проходить через шприц. Форма должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть предварительно обработана против заражения микроорганизмами, такими как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерол, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси, и растительные масла.

Следующие примеры от 1 до 221, приведенные в табл. 1, являются типичными соединениями по настоящему изобретению, которые применимы в качестве противораковых агентов. В табл. 1 соединения определены формулой I-A, где для соответствующего примера R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Y, (L)<sub>m</sub> приведены в строках табл. 1.

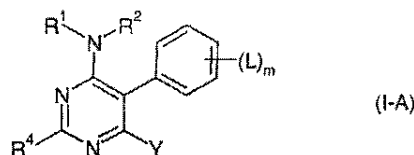


Таблица 1. Соединения общей формулы I-A

Пример	R <sup>4</sup>	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Y	(L) <sub>m</sub>
1	пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
2	2-пиридил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
3	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4-Cl-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
4	3-фенилпиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
5	3-(и-пропил)пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
6	3-CF <sub>3</sub> -пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
7	5-нитропиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
8	1,2,4-триазол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
9	-N(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
10	-CN	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
11	6-CH <sub>3</sub> -пирид-2-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
12	пирид-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
13	6-CH <sub>3</sub> -пирид-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
14	4-CH <sub>3</sub> -пирид-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
15	4-CH <sub>3</sub> -пирид-2-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
16	3-CF <sub>3</sub> -пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
17	4-Br-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
18	3-CH <sub>3</sub> -пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
19	4-Br-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
20	3-CH <sub>3</sub> -пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
21	3,5-диметил-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>

46	пиразол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
47	1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-F, 6-Cl
48	1,2,4-триазол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
49	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-F, 6-Cl
50	1,2,3-триазол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
51	пиразол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
52	1,2,4-триазол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
53	4-бромо-пиразол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
54	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
55	4-метил-пиразол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
56	1,2,3-триазол-1-ил	пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
57	3-аминопиразол-1-ил	NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
58	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
59	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил	3,6-дигидро-2H-пиридин-2-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
60	1,2,4-триазол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
61	2-пиридил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
62	2-пиридил	NH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
63	2-пиридил	NH(CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ))	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
64	2-пиридил	NH(циклопентил)	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
65	2-пиридил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
66	пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-F, 6-Cl
67	пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
68	1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
69	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
22	3-(i-пропил)пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
23	5-нитропиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
24	4-CH <sub>3</sub> -пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
25	пиразин-2-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
26	пиразин-2-ил	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
27	пиразин-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
28	1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
29	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
30	3,5-диметил-пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
31	5-нитропиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
32	3-метил-пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
33	4-метил-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
34	4-йодо-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
35	4-хлоро-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
36	пиридазин-3-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
37	пиразин-2-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
38	3-бромо-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
39	триазол-2-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
40	триазол-2-ил	NH(циклопентил)	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
41	пиразол-1-ил	3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
42	1,2,3-триазол-1-ил	3-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
43	пиразол-1-ил	3-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
44	1,2,4-триазол-1-ил	3-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
45	1,2,3-триазол-1-ил	3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>

70	2-метил-триазол-4-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
71	2-метил-триазол-4-ил	NHCH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
72	2-метил-триазол-4-ил	NH(циклофенил)	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
73	2-пиридил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> ,4-OH
74	пиразол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
75	1,2,4-триазол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
76	1,2,3- триазол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
77	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
78	пиридазин-3-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
79	пиридазин-3-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
80	пиридазин-3-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
81	2-пиридил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
82	2-пиридил	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
83	2-пиридил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
84	2-пиридил	(R)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
85	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-F, 6-Cl
86	3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
87	пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
88	5-этоксикарбонил-3-метил-пиразол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
89	3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
90	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	CH <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>
91	1,2,3-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
92	3-метил-пиразол-1-ил	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
93	1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	CH <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>
94	3-амино-1,2,4-триазол	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
95	3-(фуран-2-ил)-4-метилпиразол-1-ил	NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
96	пиразол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
97	пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
98	1,2,4-триазол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2-F, 6-Cl
99	пиразол-1-ил	3-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
100	1,2,4- триазол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
101	пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
102	пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
103	пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
104	3-амино-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
105	пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2,4-F <sub>2</sub>
106	пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
107	1,2,3-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
108	пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
109	пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
110	1,2,4-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
111	1,2,3-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
112	-ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
113	1,2,4-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
114	1,2,3-триазол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
115	пиразол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
116	1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
117	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>

118	3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
119	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2-Cl, 4-F
120	4-йодо-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
121	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
122	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
123	4-бромо-пиразол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
124	4-бромо-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
125	пиразол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
126	1,2,3-триазол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
127	3-амино-пиразол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
128	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
129	пиразол-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
130	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
131	3-амино-пиразол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
132	пиразол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
133	4-метил-пиразол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
134	4-бромо-пиразол-1-ил	N(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
135	3-амино-пиразол-1-ил	N(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
136	пиразол-2-ил	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
137	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
138	пиразол-1-ил	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
139	1,2,3-триазол-1-ил	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
140	пиразол-1-ил	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
141	1,2,4-триазол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,4-F <sub>2</sub>
142	пиразол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
143	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2-F, 6-CH <sub>3</sub>
144	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
145	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
146	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	NH-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
147	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
148	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
149	3-амино-пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
150	4-хлоро-пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
151	3-бензилсульфанил-1,2,4-триазол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
152	-NH=CH(CH(CH <sub>3</sub> )C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
153	4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
154	5-метокси-4-метил-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
155	5-хлоро-4-метил-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
156	пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>
157	1,2,3-триазол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>
158	-C(NH <sub>2</sub> )=NOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(R)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
159	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
160	5-этоксикарбонил-3-метил-пиразол-1-ил	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	2-F, 4-CH <sub>3</sub>
161	пиразол-1-ил	2-метил-пиперидин-1-ил	Br	2,4,6-F <sub>3</sub>
162	4-циано-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
163	4-циано-пиразол-1-ил	NH-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2-F, 6-Cl
164	пиразол-1-ил	NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
165	1,2,3-триазол-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Br	2,4,6-F <sub>3</sub>



166	1,2,3-триазол-1-ил	4-метил-пиперидин-1-ил	CH <sub>3</sub>	2-F, 6-Cl
167	пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	F	2,4,6-F <sub>3</sub>
168	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	2-Cl, 4-F
169	-C(S)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
170	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2-Cl, 4-F
171	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>
172	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 4-F
173	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	NH-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
174	-C(O)NH(CH <sub>3</sub> )	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
175	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>3</sub>
176	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
177	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCHF <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
178	4-метил-триазол-2-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
179	-C(O)NH <sub>2</sub>	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
180	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
181	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> ,4-OCH <sub>3</sub>
182	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> ,4-OCH <sub>3</sub>
183	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
184	-C(O)NHCH(O)CH <sub>3</sub>	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
185	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
186	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
187	3-амино-4-циано-пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
188	-C(O)NH <sub>2</sub>	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> ,4-OCH <sub>3</sub>
189	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
190	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
191	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
192	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-NO <sub>2</sub>
193	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
194	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
195	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
196	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
197	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	4-метил-пиперидин-1-ил	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
198	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
199	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
200	-C(CH <sub>3</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
201	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 5-F
202	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 5-F
203	-C(S)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>
204	-ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
205	1,2,3-триазол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
206	1,2,3-триазол-1-ил	N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
207	пиразол-1-ил	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Br	2,4,6-F <sub>3</sub>
208	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	2-метил-пирролидин-1-ил	Cl	2-Cl, 4-F
209	-C(CH <sub>3</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
210	2-оксо-пирролидин-1-ил	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
211	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 4-F
212	1,2,3-триазол-1-ил	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	2,4,6-F <sub>3</sub>
213	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2,6-F <sub>2</sub>
214	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-F, 6-Cl
215	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
216	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
217	-C(O)NH <sub>2</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 4-OCH <sub>3</sub>
218	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-F
219	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	2-Cl, 4-NO <sub>2</sub>
220	-C(NH <sub>2</sub> )=NOH	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 5-F
221	-C(NH <sub>2</sub> )=NOCH <sub>3</sub>	(S)-NHCH(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )	Cl	2-Cl, 5-F

Определение ингибирования клеточного цикла в HeLa клетках - методика проверки:

HeLa В клетки выращивают в DMEM (Life Technologies Cat №21969-035), дополненной 10% телячьей сывороткой (FCS, Life Technologies Cat № 10270-106), в 180 см<sup>2</sup> колбах при 37°C, 92% влажности и 7% CO<sub>2</sub>.

Клетки высевают по 5×10<sup>4</sup> клеток на лунку на 24-луночный планшет. Спустя 20 часов добавляют соединение таким образом, что конечная концентрация составляет 1×10<sup>-6</sup>, 3,3×10<sup>-7</sup>, 1,1×10<sup>-7</sup>, 3,7×10<sup>-8</sup>, 1,2×10<sup>-8</sup> и 1×10<sup>-9</sup> М в конечном объеме 500 мкл. В качестве контроля в 6 лунок добавляют только DMSO. Клетки инкубируют как описано выше с соединениями 20 ч. Затем клетки изучают под микроскопом для

обнаружения мертвых клеток и далее 24-луночный планшет (24-ячеечная тарелка) центрифугируется при 1200 оборот/мин в течении 5 минут при температуре 20°C, состояние ускорения 7 и состояние паузы 5 (Eppendorf centrifuge 5804R).

Поверхностный слой удаляют и клетки лизируют 0,5 мл RNase Buffer (10 mM цитрата натрия, 0,1% Nonidet NP40, 50 мг/мл RNase, 10 мг/мл Propidium Iodide) на лунку. Планшеты затем инкубируют в течение по меньшей мере 30 минут в темноте в реальном масштабе времени и образцы затем переносят в пробирки цитофлуориметра FACS. Образцы измеряются в приборе FACS (Beckton Dickinson) по следующим параметрам:

Инструментальные настройки FACS Calibur:

Режим программы: интенсивный

Параметр	Напряжение	Амп	Режим
FSC	E01	2,5	лин.
SSC	350	1	лин.
FI 1			
FI 2	430	2	лин.
FI 3			
FI 2 - A	---	1	лин.
FI 2 - W	---	3	лин.

DDM Параметр FI 2

Соотношение клеток в фазе G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> к фазе G<sub>2</sub>/M подсчитывают и сравнивают со значением только для контроля (DMSO). Результаты приведены в табл. 2 в виде значения IC<sub>50</sub>, подсчитанного из концентрационной кривой, построенной в зависимости от соотношения клеточного цикла, и показывающего концентрацию соединения, при которой 50% клеток тормозятся в клеточном цикле после лечения данным соединением.

Тест на других линиях клеток (MCF-7 и COLO 205) был произведен этим же путем, за исключением того, что они были инкубированы на питательной среде, рекомендованной Американской Коллекцией Тканевых Культур для данного клеточного типа.

Таблица 2

Пример	IC <sub>50</sub> [нМ]
1	4.8
2	48
3	31
4	41
5	4.6
6	17
7	21
8	13
9	13
10	47
11	42
12	6.9
13	16
14	14
15	43
16	46
17	45
18	39
19	16
20	39
21	25
22	32
23	39
24	50
25	24
26	38
27	3.5
28	17
29	17
30	48
31	49
32	43
33	11
34	25
35	36
36	7.4
37	32
38	24

39	26
40	23
41	38
42	18
43	19
44	18
45	17
46	38
47	26
48	13
49	10
50	9.1
51	6.5
52	22
53	26
54	23
55	26
56	11
57	5.8
58	26
59	43
60	19
61	21
62	23
63	22
64	21
65	20
66	37
67	13
68	20
69	21
70	35
71	25
72	46
73	11
74	13
75	14
76	7.6
77	35

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

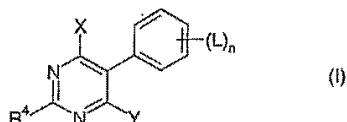
117	19
118	32
119	48
120	25
121	50
122	46
123	49
124	45
125	38
126	38
127	37
128	38
129	14
130	1.8
131	48
132	46
133	41
134	50
135	18
136	29
137	1.5
138	23
139	26
140	20
141	46
142	39
143	32
144	25
145	23
146	32
147	41
148	34
149	41
150	50
151	8.3
152	24
153	27
154	26
155	22

156	15
157	19
158	44
159	23
160	31
161	50
162	17
163	30
164	48
165	30
166	42
167	20
168	36
169	41
170	59
171	54
172	21
173	18
174	42
175	18
176	20
177	21
178	20
179	53
180	41
181	6.0
182	11
183	53
184	51
185	30
186	33
187	39
188	30
189	30
190	26
191	12
192	30
193	9.0
194	21

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

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы I и их фармацевтически приемлемых солей в терапии рака



где X означает группу формулы  $NR^1R^2$ , в которой

$R^1$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_1$ - $C_8$ -галоалкил или  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, которые могут быть замещены  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,

$R^2$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиноловое, 3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-иловое, пиперидиноловое, морфолиноловое или тиоморфолиноловое кольцо, которое может быть замещено  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,

Y означает радикал, выбранный из группы, состоящей из галогена и  $C_1$ - $C_4$ -алкила, L означает радикал, выбранный из группы, состоящей из галоида, циано, нитро,  $C_1$ - $C_6$ -алкила;  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы,  $CONH_2$  и  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбонила,

n имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^4$  означает радикал, отличный от водорода, и содержащий от 1 до 15 атомов, отличных от водорода и выбранных из углерода, галогена, азота, кислорода и серы, при этом число атомов углерода может быть от 0 до 10, атомов галогена может быть от 0 до 5 и число гетероатомов, отличных от галогена, может быть от 1 до 4, причем  $R^4$  представляет собой радикал, выбранный из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , где

$R^{4a}$  означает циано, 2-оксопирролидин-1-ил,  $-C(S)NH_2$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-CR^c=NOR^a$ ,  $-ON=CR^aR^b$ ,  $-NHN=CH(C(CH_3)CO)OC_2H_5$  или  $-C(=NOR^c)-NH_2$ , где  $R^a$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $R^b$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $R^c$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил, а  $R^a$  может также означать  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,

$R^{4b}$  означает 5- или 6-членный ароматический гетероциклический радикал, содержащий 1, 2 или 3 атома азота в качестве членов кольца или 1 или 2 атома азота и 1 атом кислорода или серы в качестве членов кольца, при этом

$R^{4b}$  может быть замещен 1-3 одинаковыми или различными группами  $R^{44}$ , где  $R^{44}$  означает галоид,

гидрокси, циано, оксо, нитро, amino, меркапто, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонилокси, карбамоил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил, морфолинокарбонил, пирролидинокарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбониламино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, гидроксисульфонил, аминоссульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиносульфонил, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)аминосульфонил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота или серы, при этом алкильные, фенильные, гетероарильные, циклоалкильные и алкоксильные группы в радикалах R<sup>4a</sup> могут быть частично или полностью галогенированы или замещены C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппой.

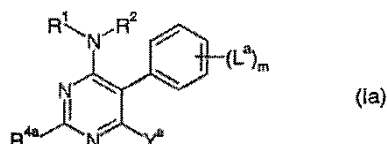
2. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы (I) по п.1, где R<sup>4</sup> представляет собой радикал R<sup>4a</sup>.

3. Применение замещенных 5-фенил пиримидинов формулы (I) по п.2, где R<sup>4a</sup> выбран из группы, включающей циано, 2-оксопирролидин-1-ил, -C(CH<sub>3</sub>)=NOH, -C(NH<sub>2</sub>)=NOCH<sub>3</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOCHF<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NHC(O)CH<sub>3</sub> и -ON=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

4. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы (I) по п.1, где R<sup>4</sup> представляет собой радикал R<sup>4b</sup>.

5. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы (I) по п.1, где R<sup>4b</sup> выбран из группы, включающей пиразолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, пиридил, пиразинил и пиридазин, которые могут быть замещены 1-3 одинаковыми или различными группами R<sup>4a</sup>, выбранными из галоида, циано, нитро, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил, бензилтио, фенила и фурила.

6. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы (I) по п.1, которые соответствуют формуле Ia



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, приведенные в п.1,

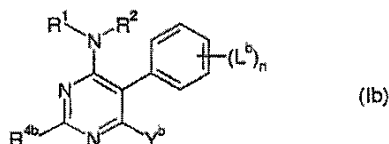
m имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5,

Y<sup>a</sup> означает галоген или метил,

R<sup>4a</sup> имеет значение, приведенное в п.1,

L<sup>a</sup> означает, независимо друг от друга, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил.

7. Применение замещенных 5-фенилпиримидинов формулы (I) по п.1, которые соответствуют формуле Ib



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, приведенные в п.1,

n имеет значение 1, 2, 3, 4 или 5,

Y<sup>b</sup> означает галоген или метил,

R<sup>4b</sup> имеет значение, приведенное в п.1,

L<sup>b</sup> означает независимо друг от друга галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая 5-фенилпиримидин формулы (I) по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение 5-фенилпиримидина формулы (I), определенного в любом из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственных средств для лечения рака.

10. Способ лечения рака у животных, включающий введение нуждающемуся в таком лечении животному эффективного количества 5-фенилпиримидина формулы (I), определенного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемых солей.

