



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

06-112530

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA TRATAR EL CRECIMIENTO CELULAR
ANOMALO

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

1261K 31/505, 1261P 35/00

DIRECCION EASTING AL REGIONAL U. S. S. S. S. S.

APODERADO CARLOS R. OLIVE

BOCOTA 02 de Noviembre de 2006

P2006/000220

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHAEL JOSEPH LUZZIO, JOHN CHARLES KATH

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001201

Fecha Mayo 2, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/111023

Fecha Noviembre 24, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA TRATAR EL CRECIMIENTO CELULAR
ANOMALO

Clasificación Internacional (51) C07D 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 14, 2004

(31) Número de Solicitud

60/571.312

9

Comprobante de pago No. 06 -84.310

Fecha

Octubre 31, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.06051744 Adjunto copia simple

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-112530-00000-0000
Fec 2006-11-03 17 21 21 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios 292

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84.310
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

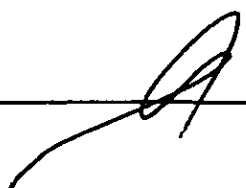
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198875	31/10/2006	3.704.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463.000.00
	TOTAL :	\$ 463.000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

9

(Fdo.) Susan Z. Killian

SERGIO ANDRES RIVERA LEON
C.C.P.
TRADUCTOR EN ESPAÑOL Y FRANCÉS
ESPAÑOL AL FRANCÉS FRANCÉS AL ESPAÑOL
RESUMEN DE TRABAJO PARA EL PERÍODO 1967-1968
MINISTERIO DE JUSTICIA Y FISCALÍA

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RIVERA PEREZ
C. G. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRADO No. 015 DE LA COMISION DE
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SELO DE LA OFICINA REGISTRAL
SECRETARÍA DE ESTADO
SECRETARÍA DE JUSTICIA Y DEL DERECHO
SECRETARÍA DE TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL
SECRETARÍA DE VIVIENDA Y OBRAS PÚBLICAS
SECRETARÍA DE CULTURA Y RECREACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD Y DEPARTAMENTO DE SALUD

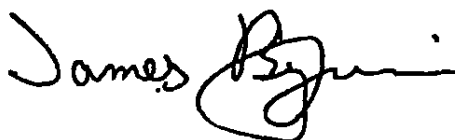
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frien and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frien y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

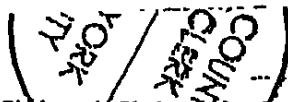
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad,País: New York, NY USA

State of New York }
County of New York, }



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Steven Z. Killip

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILE PAID \$3.00

NOV 12 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

1 That

1 Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4 Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4 That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2008
Susan Z. Killian

El suscrito GEORGE ANDREW LEWIS Notario Público de Town de Slough en Berkshire, debidamente autorizado bajo juramento, ejerciente de dicha ciudad, por el presente certifico y testifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en la antedicha ciudad de Slough, el 10 de octubre de 2006.

Notario Público
(Sello Oficial)

-

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por **George Andrew Lewis**
3. Que actuó en su calidad de **Notario Público**
4. Lleva el sello del mencionado **Notario Público**
Se certifico
5. En Londres 6. El 11 de octubre de 2006
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **H165906**
9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad de Londres.
10. Firmado por **K. Khan**
Secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA TRATAR EL CRECIMIENTO CELULAR ANOMALO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Michael Joseph LUZZIO 14 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – Michael Joseph LUZZIO

(Fdo) John Charles KATH 13 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – John Charles KATH

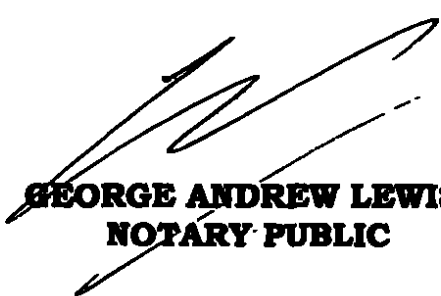
**I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

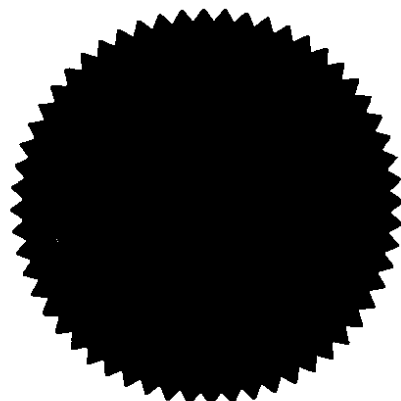
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are
genuine.**

ASSIGNMENT

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 10th day of October Two
Thousand and Six**


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays Royaume Uni de Grande Bretagne et d Irlande du Nord

This public document / Le present acte public

- 2 Has been signed by **George Andrew Lewis**
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/a Londres **Certified/Atteste**
6 the/le 11 October 2006

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **H165906**

- 9 Stamp **10 Signature K. Khan**
timbre



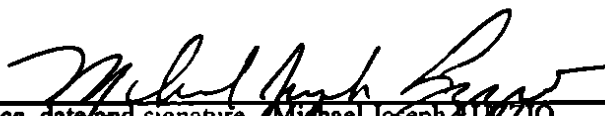
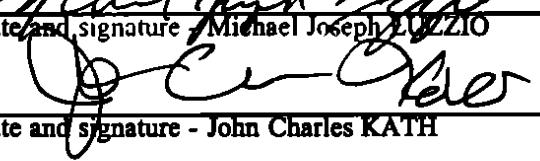
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

	APR 14 2005
Place, date and signature - Michael Joseph D'ZILIO	Groton, Connecticut, USA
	APR 13 2005
Place, date and signature - John Charles KATH	Groton, Connecticut, USA

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



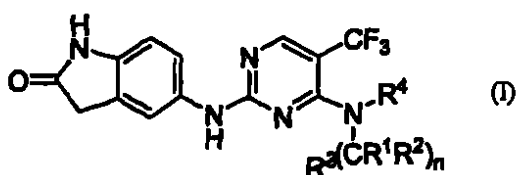
(43) International Publication Date
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/111023 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00
- (21) International Application Number: PCT/IB2005/001201
- (22) International Filing Date: 2 May 2005 (02.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/571,312 14 May 2004 (14.05.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US], Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LUZZIO, Michael, Joseph [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). KATH, John, Charles [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH



(57) Abstract: The present invention relates to a compound of the formula (I) wherein R¹-R⁴ are as defined herein. Such novel pyrimidine derivatives are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH**Cross-Reference to Related Applications**

Reference is made to U.S. Patent Application Serial No. 60/435,670, filed December 20, 2002 (Attorney Docket No. PC25339), and U.S. Patent Application Serial No. 60/500,742, filed September 5, 2003 (Attorney Docket No. PC25937).

Background of the Invention

This invention relates to novel pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

It is known that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene (i.e., a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumor cells). Many oncogenes encode proteins that are aberrant tyrosine kinases capable of causing cell transformation. Alternatively, the overexpression of a normal proto-oncogenic tyrosine kinase may also result in proliferative disorders, sometimes resulting in a malignant phenotype.

Receptor tyrosine kinases are enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor, a transmembrane domain, and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate specific tyrosine residues in proteins and hence to influence cell proliferation. Other receptor tyrosine kinases include c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR, and VEGFR. It is known that such kinases are frequently aberrantly expressed in common human cancers such as breast cancer, gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer, leukemia, and ovarian, bronchial or pancreatic cancer. It has also been shown that epidermal growth factor receptor (EGFR), which possesses tyrosine kinase activity, is mutated and/or overexpressed in many human cancers such as brain, lung, squamous cell, bladder, gastric, breast, head and neck, oesophageal, gynecological and thyroid tumors.

Accordingly, it has been recognized that inhibitors of receptor tyrosine kinases are useful as selective inhibitors of the growth of mammalian cancer cells. For example, erlotinib, a tyrosine kinase inhibitor, selectively attenuates the growth in athymic nude mice of a transplanted human mammary carcinoma that expresses epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR) but is without effect on the growth of another carcinoma that does not express the EGF receptor. Thus, selective inhibitors of certain receptor tyrosine kinases, are useful in the treatment of abnormal cell growth, in particular cancer, in mammals. In addition to receptor tyrosine kinases, selective inhibitors of certain non-receptor tyrosine kinases, such as FAK (focal adhesion kinase), lck, src, abl or serine/threonine kinases (e.g., cyclin

-2-

dependent kinases), are useful in the treatment of abnormal cell growth, in particular cancer, in mammals. FAK is also known as the Protein-Tyrosine Kinase 2, PTK2.

Convincing evidence suggests that FAK, a cytoplasmic, non-receptor tyrosine kinase, plays an essential role in cell-matrix signal transduction pathways (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239) and its aberrant activation is associated with an increase in the metastatic potential of tumors (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). FAK was originally identified as a 125 kDa protein highly tyrosine-phosphorylated in cells transformed by v-Src. FAK was subsequently found to be a tyrosine kinase that localizes to focal adhesions, which are contact points between cultured cells and their underlying substratum and sites of intense tyrosine phosphorylation. FAK is phosphorylated and, thus, activated in response to extracellular matrix (ECM)-binding to integrins. Recently, studies have demonstrated that an increase in FAK mRNA levels accompanied invasive transformation of tumors and attenuation of the expression of FAK (through the use of antisense oligonucleotides) induces apoptosis in tumor cells (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). In addition to being expressed in most tissue types, FAK is found at elevated levels in most human cancers, particularly in highly invasive metastases.

Various compounds, such as styrene derivatives, have also been shown to possess tyrosine kinase inhibitory properties. Five European patent publications, namely EP 0 568 226 A1 (published October 20, 1993), EP 0 602 851 A1 (published June 22, 1994), EP 0 635 507 A1 (published January 25, 1995), EP 0 635 498 A1 (published January 25, 1995), and EP 0 520 722 A1 (published December 30, 1992), refer to certain bicyclic derivatives, in particular quinazoline derivatives, as possessing anti-cancer properties that result from their tyrosine kinase inhibitory properties.

Also, World Patent Application WO 92/20642 (published November 26, 1992), refers to certain bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds as tyrosine kinase inhibitors that are useful in inhibiting abnormal cell proliferation. World Patent Applications WO96/16960 (published June 6, 1996), WO 96/09294 (published March 6, 1996), WO 97/30034 (published August 21, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), and WO 98/02438 (published January 22, 1998), also refer to substituted bicyclic heteroaromatic derivatives as tyrosine kinase inhibitors that are useful for the same purpose. In addition, the following list of publications relate to bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds that may optionally be used as tyrosine kinase inhibitors: WO 03/030909, WO 03/032997, US Patent Application No. 2003/0181474, US Patent Application No. 2003/0182802, US Patent No. 5,863,924, WO 03/078404, US Patent No. 4,507,146, WO 99/41253, WO 01/72744, WO 02/48133, US Patent Application No. 2002/156087, WO 02/102783, and WO 03/063794.

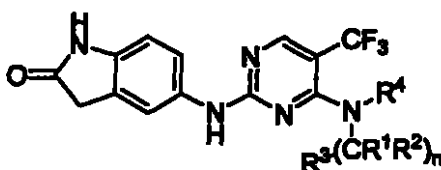
-3-

U.S. Patent Application Serial No. 10/734,039, filed December 11, 2003 (Attorney Docket No. PC25339A) relates to a broad class of novel pyrimidine derivatives that are kinase inhibitors, and more specifically, inhibitors of FAK. Moreover, U.S. Patent Application Serial No. 10/733,215, filed December 11, 2003 (Attorney Docket No. PC25937A) relate more specifically to a subset of pyrimidine derivatives, i.e., those bearing a 5-aminoxindole, which are tyrosine kinase inhibitors, and more particularly, FAK inhibitors. Compounds such as these are useful in the treatment of abnormal cell growth.

Accordingly, a need exists for additional selective inhibitors of certain receptor and non-receptor tyrosine kinases, useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. The present invention provides novel pyrimidine derivatives that are kinase inhibitors and inhibitors of the non-receptor tyrosine kinase, FAK, and are useful in the treatment of abnormal cell growth.

Summary of the Invention

Thus, the present invention provides a compound of the formula 1



1

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, wherein n is an integer from 1 to 3;

each R¹ is a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -O(C₁-C₈)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, -O(C₂-C₆)heterocyclyl, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷; wherein said R¹ substituents, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -O(C₁-C₈)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, -O(C₂-C₆)heterocyclyl, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -CN, -(C₁-C₈)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶;

each R² is a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₂-C₈)alkenyl, -(C₂-C₈)alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², and -CONR⁵R⁶; wherein said R² substituents, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₂-C₈)alkenyl, -(C₂-C₈)alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², and -CONR⁵R⁶, are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₂-C₈)alkenyl,

-(C₂-C₈)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₈)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₈)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁶R⁵, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₈)alkenyl and -(C₂-C₈)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups;

- 5 R¹ and R² may be taken together with the atom(s) to which they are attached to form a cyclic group, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl or -(C₂-C₈)heterocyclyl, wherein said cyclic group is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₂-C₈)alkenyl, -(C₂-C₈)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₈)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₈)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁶R⁵, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₈)alkenyl and -(C₂-C₈)alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R¹² groups, and said cyclic group is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- and -NR¹²;

- 15 R³ is a substituent selected from the group consisting of:

- (a) hydrogen;
- (b) -(C₆-C₁₀)aryl or -(C₁-C₈)heteroaryl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₁-C₈)alkyl-P(O)(O(C₁-C₈)alkyl)₂, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₈)heterocyclyl, -(C₁-C₈)heteroaryl, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₈)alkyl, -NHSO₂(C₃-C₈)cycloalkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)(SO₂-C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)(SO₂(C₃-C₈)cycloalkyl), -N((C₃-C₈)cycloalkyl)(SO₂-C₁-C₈)alkyl, -N((C₃-C₈)cycloalkyl)(SO₂(C₃-C₈)cycloalkyl), -O(C₁-C₈)alkyl, -O-SO₂(C₁-C₈)alkyl, -O-SO₂(C₃-C₈)cycloalkyl, -(CO)(C₁-C₈)alkyl, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)(C₂-C₈)heterocyclyl, -(CO)(C₁-C₈)heteroaryl, -(CO)O(C₁-C₈)alkyl, -(CO)O(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)O(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)O(C₂-C₈)heterocyclyl, -(CO)O(C₁-C₈)heteroaryl, -(CO)(C₁-C₈)alkyl-O(C₁-C₈)alkyl, -SO₂(C₁-C₈)alkyl, -SO₂(C₃-C₈)cycloalkyl, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₈)alkyl, -SO₂NH(C₃-C₈)cycloalkyl, -SO₂N((C₁-C₈)alkyl)₂, -SO₂N((C₁-C₈)alkyl)((C₃-C₈)cycloalkyl), -SO₂N((C₃-C₈)cycloalkyl)₂ and -SO₂NR⁵R⁶, wherein said -(C₆-C₁₀)aryl or -(C₁-C₈)heteroaryl are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of -S-, -O-, -N-, -NH- and -NR¹²;
- (c) -(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(C₂-C₈)heterocyclyl, and -(C₁-C₈)alkyl-(C₂-C₈)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -(C₁-C₈)alkyl, -(C₁-C₈)alkyl-P(O)(O(C₁-C₈)alkyl)₂, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(C₆-C₁₀)aryl, -(C₂-
- 20
- 25
- 30
- 35

- C_6)heterocyclyl, $-(C_1-C_6)$ heteroaryl, $-NR^5R^6$, $-NSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_6)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, and $-(C_1-C_6)alkyl-(C_2-C_6)heterocyclyl$ are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$;
- (d) $-(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkyl-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_1-C_6)heteroaryl$, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_6)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$ is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$;

and wherein each R^3 (b)-(d) substituent, moiety, or element is optionally substituted by one to three radicals independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, $-(C_1-C_6)heteroaryl$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$;

22

-8-

R^4 is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$; wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$ R^4 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^{12}SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ and $-CONR^5R^6$; wherein R^5 and R^6 of said $-CONR^5R^6$ group may be taken together with the atoms to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)heterocyclyl$;

R^5 and R^6 are each substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, $-(C_1-C_6)heteroaryl$, $-COR^{12}$ and $-SO_2R^{12}$; wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, $-(C_1-C_6)heteroaryl$, $-COR^{12}$ and $-SO_2R^{12}$, R^5 or R^6 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NH(C_1-C_6)alkyl$, $-NH(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-NH(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-NH(C_6-C_{10})aryl$, $-NH(C_1-C_6)heteroaryl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-N((C_3-C_7)cycloalkyl)_2$, $-N((C_2-C_6)heterocyclyl)_2$, $-N((C_6-C_{10})aryl)_2$, $-N((C_1-C_6)heteroaryl)_2$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-O(C_6-C_{10})aryl$, $-O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^7$, $SO_2NR^5R^6$, $NR^{12}SO_2R^7$, $-SO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^7$, and $-CONR^7R^8$; wherein R^7 and R^8 of said $-CONR^7R^8$ group may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)heterocyclyl$;

R^5 and R^6 may be taken together with the atom(s) to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, wherein said $-(C_2-C_6)heterocyclyl$ group is optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^7R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^7R^8$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^7R^8$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ moieties of said $-(C_2-C_6)heterocyclyl$ group may be optionally substituted by one to three R^7 groups, and said $-(C_2-C_6)heterocyclyl$ group is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$;

R^7 is a substituent selected from the group consisting of $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$; wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$ R^7 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^{12}$, and $-O(C_1-C_6)alkyl$;

R^8 is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$; wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$ R^8 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NH_2$, $-NHR^9$, $-NR^9_2$, OR^9 , $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{10}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{10}$, and $-CONR^{10}R^{11}$; wherein R^{10} and R^{11} of $-CONR^{10}R^{11}$ may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)heterocyclyl$;

R^9 and R^{10} are each $-(C_1-C_6)alkyl$;

R^{11} is hydrogen or $-(C_1-C_6)alkyl$; and

R^{12} is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$; wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, and $-(C_1-C_6)heteroaryl$ R^{12} substituent is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NH(C_1-C_6)alkyl$, $-NH(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-NH(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-NH(C_6-C_{10})aryl$, $-NH(C_1-C_6)heteroaryl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-N((C_3-C_7)cycloalkyl)_2$, $-N((C_2-C_6)heterocyclyl)_2$, $-N((C_6-C_{10})aryl)_2$, $-N((C_1-C_6)heteroaryl)_2$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-O(C_6-C_{10})aryl$, $-O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^7$, and $-CONR^7R^8$; wherein R^7 and R^8 of said $-CONR^7R^8$ group may be taken together with the atoms to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)heterocyclyl$.

The present invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{38}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.

Isotopically-labelled compounds of Formula 1 of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically-labelled reagent for a non-isotopically-labelled reagent.

5 The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula 1. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate,
10 acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

 The invention also relates to base addition salts of formula 1. The chemical bases that
15 may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula 1 that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-
20 soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

 The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the compounds of the present invention. The compounds of the present invention that are basic in nature are
25 capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds of are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate,
30 citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts. The compounds of the present invention that include a basic moiety, such as an amino group, may form pharmaceutically acceptable salts with various
35 amino acids, in addition to the acids mentioned above.

 This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing prodrugs of compounds of the formula 1. Compounds of formula 1 having free amino, amido, hydroxy or

carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula 1. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters that are covalently bonded to the above substituents of formula 1 through the carbonyl carbon prodrug sidechain.

This invention also encompasses compounds of formula 1 containing protective groups. One skilled in the art will also appreciate that compounds of the invention can also be prepared with certain protecting groups that are useful for purification or storage and can be removed before administration to a patient. The protection and deprotection of functional groups is described in "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula 1 (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

The compounds, salts and prodrugs of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds.

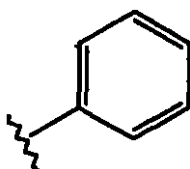
The present invention also includes atropisomers of the present invention. Atropisomers refer to compounds of formula 1 that can be separated into rotationally restricted isomers.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

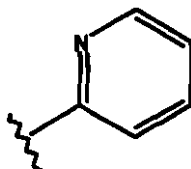
A "suitable substituent" is intended to mean a chemically and pharmaceutically acceptable functional group i.e., a moiety that does not negate the biological activity of the inventive compounds. Such suitable substituents may be routinely selected by those skilled in the art. Illustrative examples of suitable substituents include, but are not limited to halo groups, perfluoroalkyl groups, perfluoroalkoxy groups, alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups,

hydroxy groups, oxo groups, mercapto groups, alkylthio groups, alkoxy groups, aryl or heteroaryl groups, aryloxy or heteroaryloxy groups, aralkyl or heteroaralkyl groups, aralkoxy or heteroaralkoxy groups, HO-(C=O)- groups, amino groups, alkyl- and dialkylamino groups, carbamoyl groups, alkylcarbonyl groups, alkoxycarbonyl groups, alkylaminocarbonyl groups, dialkylamino carbonyl groups, arylcarbonyl groups, aryloxy carbonyl groups, alkylsulfonyl groups, arylsulfonyl groups and the like. Those skilled in the art will appreciate that many substituents can be substituted by additional substituents. Further examples of suitable substituents include those recited in the definition of compounds of Formula 1, including R¹ through R¹², as defined hereinabove.

The term "interrupted by" refers to compounds in which a ring carbon atom is replaced by an element selected from the group consisting of -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH-, and -NR¹². For example, if a substituent is -(C₆-C₁₀)aryl, such as



the ring may be interrupted or replaced by a nitrogen heteroatom to form the following ring:



such that a ring carbon is replaced by the heteroatom nitrogen. Compounds of the invention can accommodate up to three such replacements or interruptions.

As used herein, the term "alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *secondary*-butyl, *tertiary*-butyl); optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₈)alkyl. The phrase "each of said alkyl" as used herein refers to any of the preceding alkyl moieties within a group such alkoxy, alkenyl or alkylamino. Preferred alkyls include (C₁-C₈)alkyl, more preferred are (C₁-C₄)alkyl, and most preferred are methyl and ethyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a mono, bicyclic or tricyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl and bicyclo[5.2.0]nonanyl, etc.); optionally containing 1 or 2 double bonds and optionally substituted

by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

As used herein, the term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride, chloride, bromide or iodide.

5 As used herein, the term "alkenyl" means straight or branched chain unsaturated radicals of 2 to 6 carbon atoms, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), *iso*-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

10 As used herein, the term "alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain radicals having one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

15 As used herein, the term "carbonyl" or "(C=O)" (as used in phrases such as alkylcarbonyl, alkyl-(C=O)- or alkoxy carbonyl) refers to the joiner of the >C=O moiety to a second moiety such as an alkyl or amino group (i.e. an amido group). Alkoxy carbonylamino (i.e. alkoxy(C=O)-NH-) refers to an alkyl carbamate group. The carbonyl group is also equivalently defined herein as (C=O). Alkylcarbonylamino refers to groups such as
20 acetamide.

As used herein, the term "aryl" means aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocyclic group usually
25 with one heteroatom selected from O, S and N in the ring. In addition to said heteroatom, the aromatic group may optionally have up to four N atoms in the ring. For example, heteroaryl group includes pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl),
30 thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, and the like; optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

The term "heterocyclic" as used herein refers to a cyclic group containing 1-9 carbon
35 atoms and 1 to 4 hetero atoms selected from N, O, S(O)_n or NR. Examples of such rings include azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydro-

thiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzoxazinyl, and the like. Examples of said monocyclic saturated or partially saturated ring systems are tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, 5 pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholin-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazin-yl, morpholin-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like; optionally containing 1 or 2 double bonds and optionally substituted by 1 to 3 suitable substituents as defined above such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or (C₁-C₆)alkyl.

Nitrogen heteroatoms as used herein refers to N=, >N and -NH; wherein -N= refers to a nitrogen double bond; >N refers to a nitrogen containing two bond connections and -N refers to a nitrogen containing one bond.

"Embodiment" as used herein refers to specific groupings of compounds or uses into discrete subgenera. Such subgenera may be cognizable according to one particular substituent such as a specific R¹ or R³ group. Other subgenera are cognizable according to combinations of various substituents, such as all compounds wherein R² is hydrogen and R¹ is (C₁-C₆)alkyl.

Therefore, the present invention provides a compound of formula 1, wherein R³ is hydrogen.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R³ is selected from the group consisting of -(C₆-C₁₀)aryl and -(C₁-C₆)heteroaryl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)heterocyclyl, -(C₁-C₆)heteroaryl, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₆)alkyl, -NHSO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, -N((C₁-C₆)alkyl)(SO₂-C₁-C₆)alkyl, -N((C₁-C₆)alkyl)(SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl), -N((C₃-C₆)cycloalkyl)(SO₂-C₁-C₆)alkyl, -N((C₃-C₆)cycloalkyl)(SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl), -O(C₁-C₆)alkyl, -O-SO₂(C₁-C₆)alkyl, -O-SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)(C₂-C₆)heterocyclyl, -(CO)(C₁-C₆)heteroaryl, -(CO)O(C₁-C₆)alkyl, -(CO)O(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)O(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)O(C₂-C₆)heterocyclyl, -(CO)O(C₁-C₆)heteroaryl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl-O(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NH(C₃-C₆)cycloalkyl, -SO₂N((C₁-C₆)alkyl)₂, SO₂N((C₁-C₆)alkyl)((C₃-C₆)cycloalkyl), -SO₂N((C₃-C₆)cycloalkyl)₂ and -SO₂NR⁵R⁶, wherein said -(C₆-C₁₀) aryl or -(C₁-C₆) heteroaryl are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of -S-, -O-, -N-, -NH- and -NR¹².

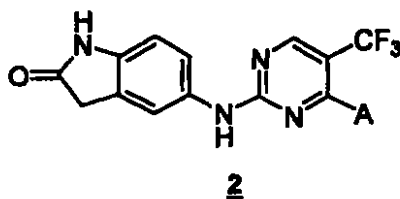
29

-13-

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R^3 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ heterocyclyl, and $-(C_1-C_9)$ alkyl- $-(C_2-C_9)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl-
 5 $P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_2-C_9) heterocyclyl, $-(C_1-C_9)$ heteroaryl, $-NR^5R^6$, $-NSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_9)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_9)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_9)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_9)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_9)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_9)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_9)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl,
 10 $-(C_2-C_9)$ heterocyclyl, and $-(C_1-C_6)alkyl-(C_2-C_9)$ heterocyclyl are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$.

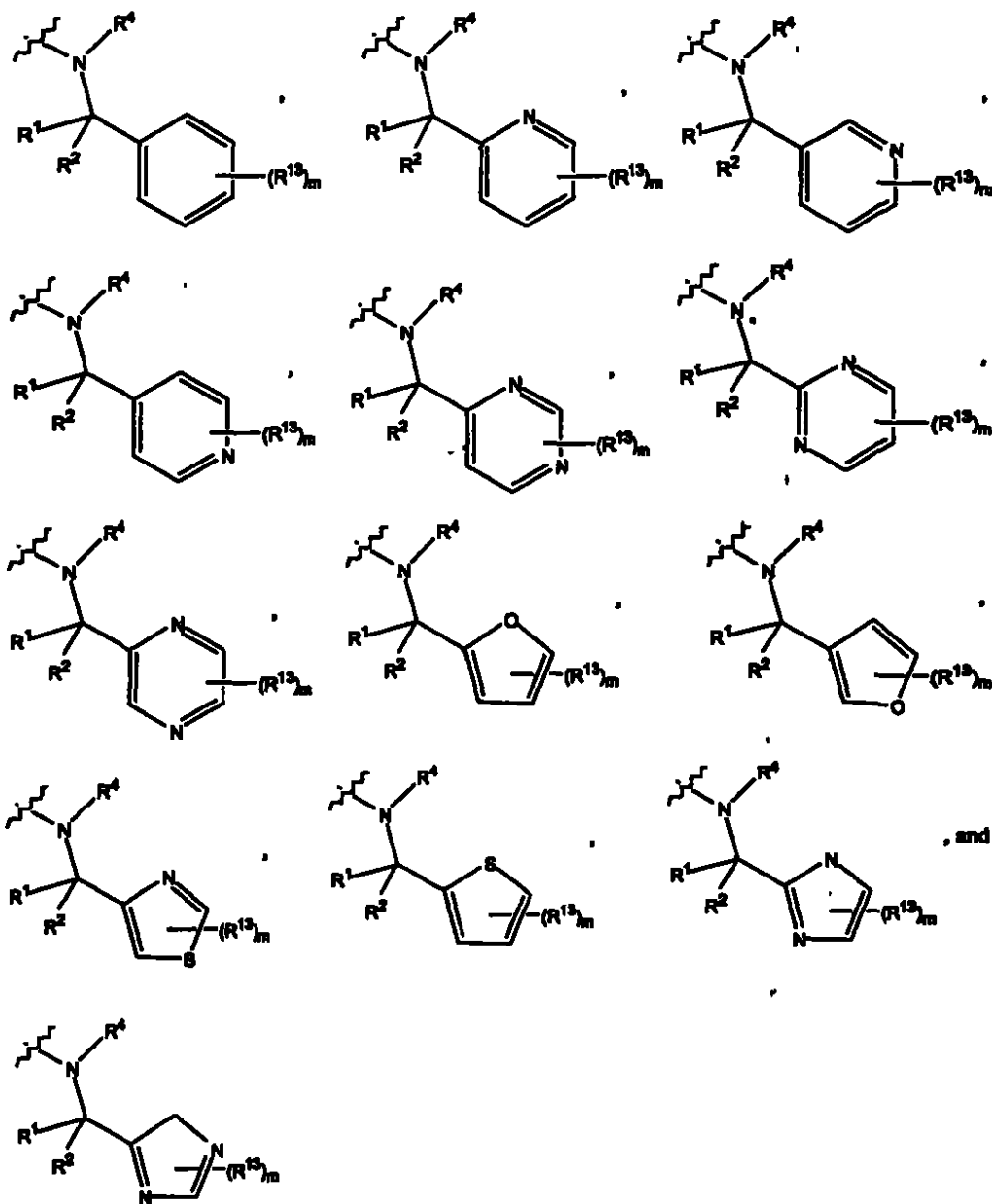
A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^3 is $-(C_1-C_6)$ alkyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of
 20 halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)alkyl-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_2-C_9) heterocyclyl, $-(C_1-C_9)$ heteroaryl, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_9)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_9)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_9)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_9)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_9)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_9)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_9)cycloalkyl$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_9)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_9)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_9)cycloalkyl)_2$ and
 30 $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_1-C_6)$ alkyl is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$.

Still further, the invention provides a compound of formula 2



35

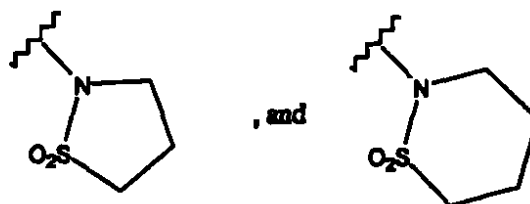
wherein A is selected from the group consisting of:



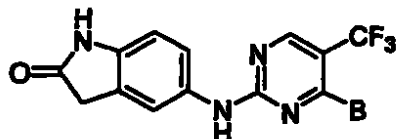
- 5 wherein m is an integer from 0 to 3 and R^{13} is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, (C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₈)-heteroaryl, (C₂-C₈)-heterocyclyl, O-(C₁-C₈)-alkyl, O-(C₃-C₇)-cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₈)-alkyl, SO₂-(C₃-C₇)-cycloalkyl, NHSO₂-(C₁-C₈)-alkyl, N((C₁-C₈)-alkyl)(SO₂-(C₁-C₈)-alkyl), N((C₃-C₇)-cycloalkyl)(SO₂-(C₁-C₈)-alkyl), N(C₁-C₈)-alkyl)(SO₂-(C₃-C₇)-cycloalkyl), N((C₃-C₇)-cycloalkyl)(SO₂-(C₃-C₇)-cycloalkyl), OSO₂-(C₁-C₈)-alkyl, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH(C₁-C₈)-alkyl, SO₂NH(C₃-C₇)-cycloalkyl, SO₂NR⁵R⁶, SO₂N((C₁-C₈)-alkyl)₂, CF₃, CO-(C₁-C₈)-alkyl, CO-(C₃-C₇)-cycloalkyl, COCF₃, CO₂-(C₁-C₈)-alkyl,
- 10

31

-15-



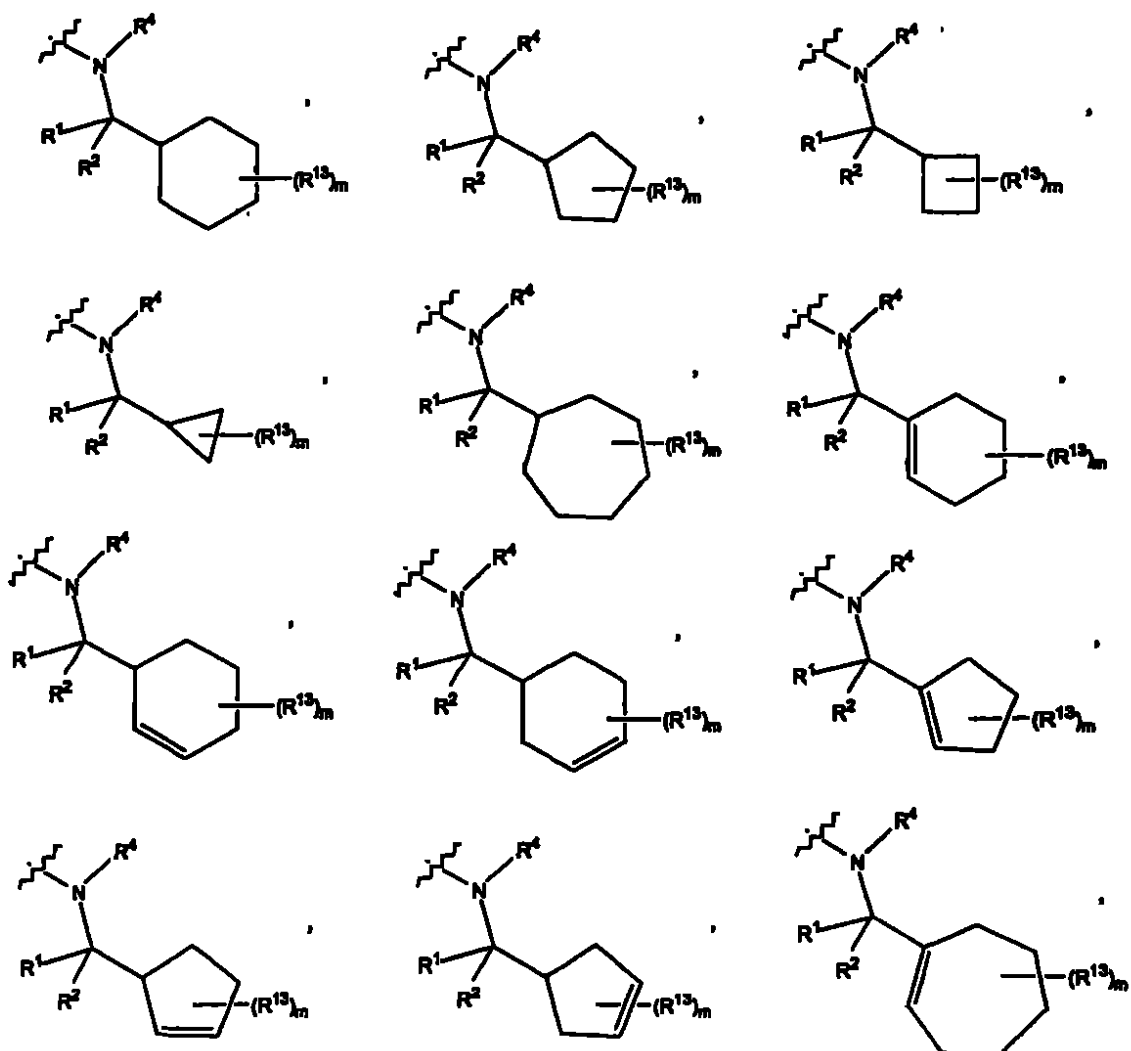
Another embodiment of the invention is a compound of the formula **3**

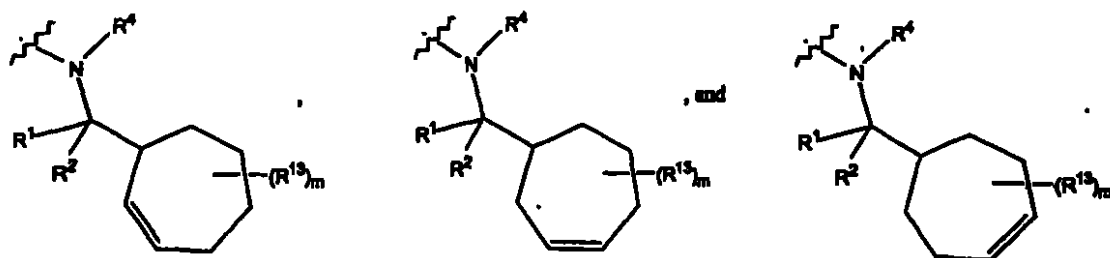


5

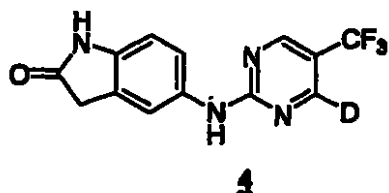
3

wherein B is selected from the group consisting of:

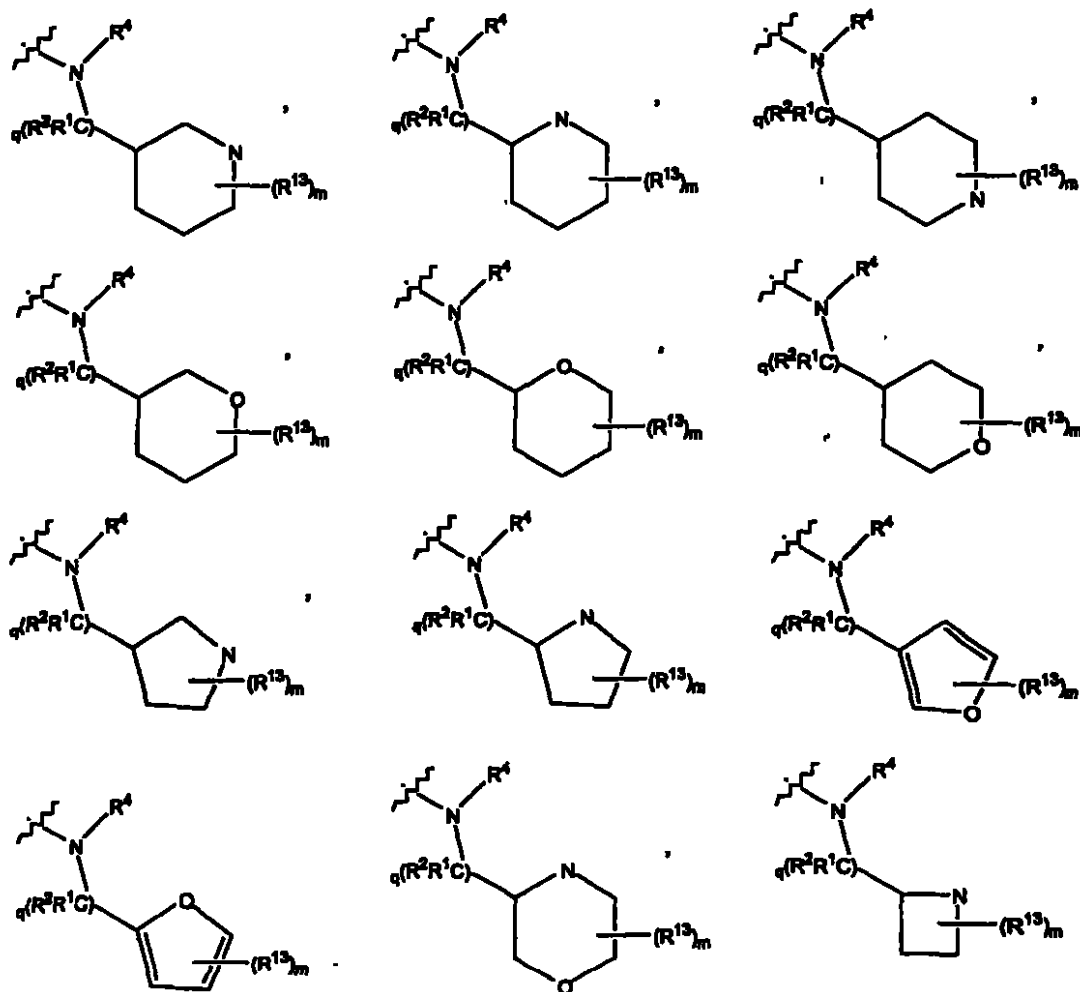


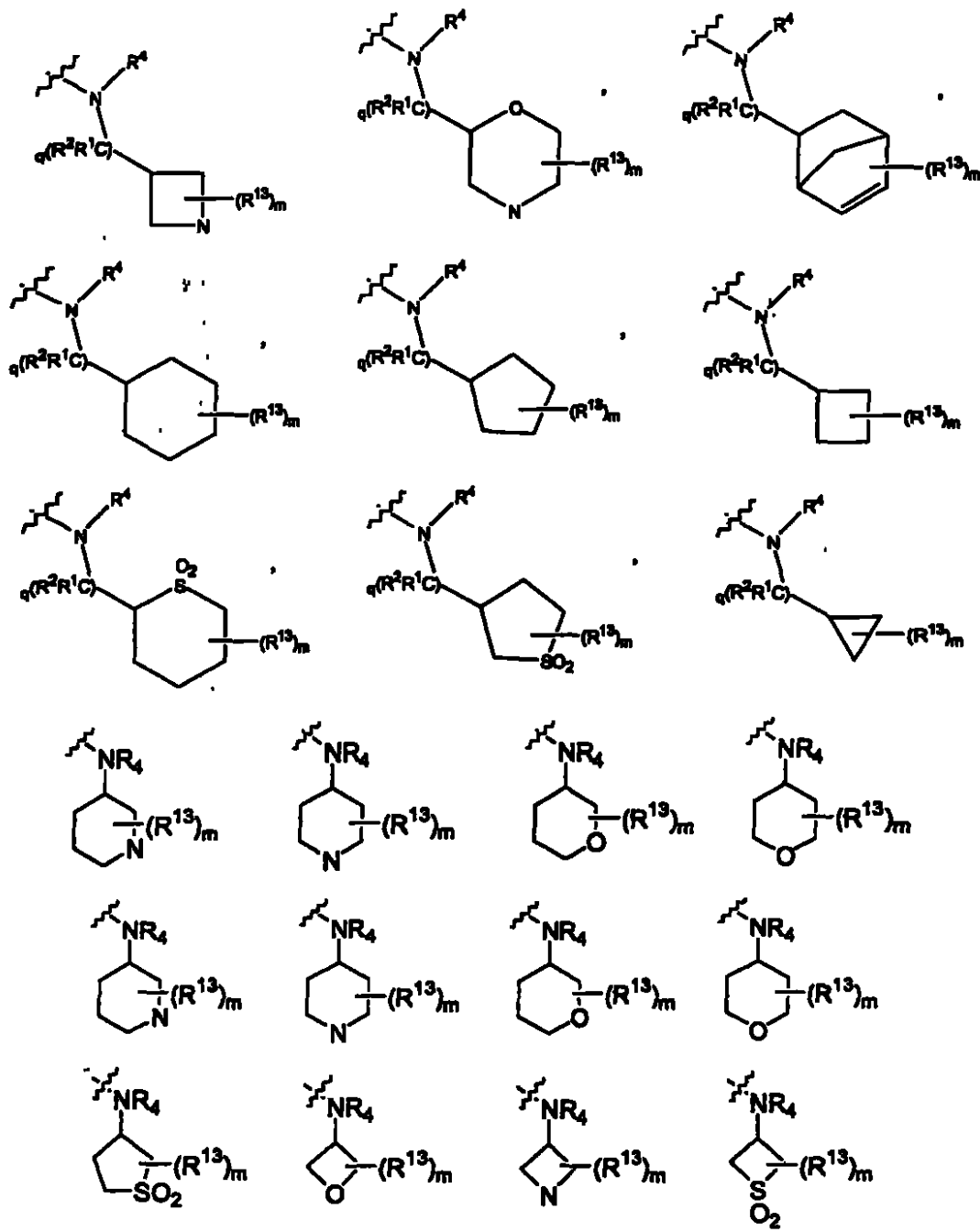


Also provided is a compound of formula 4



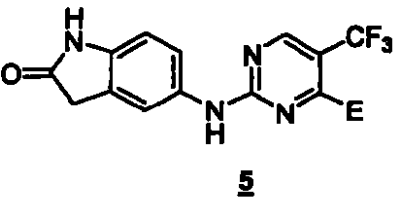
5 wherein D is selected from the group consisting of:





5

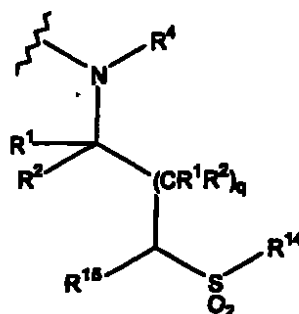
wherein q is an integer from 1 to 2.
A further embodiment of the present invention is a compound of formula 5:



5

10

wherein E is selected from the group consisting of:



wherein R^{14} is selected from the group consisting of (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, and (C_2-C_9) -heterocyclyl, and R^{15} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, and (C_2-C_9) -heterocyclyl.

5 Thus, the present invention provides a compound of formula 1, wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_8)$ -alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$.

10 The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R^1 is $-(C_1-C_8)$ -alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$.

15 The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl and $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$.

20 The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from $-O(C_1-C_8)$ -alkyl, $-O(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, and $-O(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$. In a preferred embodiment, R^1 is $-O(C_1-C_8)$ -alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of
25 hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$.

30 One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^6$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_8)$ -alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(C_2-C_9)$ -heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^8$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$ and $-CONR^5R^8$. In a preferred embodiment, R^1 is $-SO_2NR^5R^8$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$ and $-CONR^5R^8$.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^8$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$ and $-CONR^5R^8$. In a preferred embodiment, R^1 is $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$ and $-CONR^5R^8$.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^8$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, or $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^8$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-CO_2R^{12}$ and $-CONR^5R^8$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^8$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^8$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^8$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^8$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R^1 is $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)cycloalkyl$ and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-O(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^8$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; and R^2 is hydrogen.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy,

-CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; and R² is hydrogen.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R¹ is -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, or -NR¹²SO₂R⁷, optionally substituted by one to three
5 moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; and R² is hydrogen.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R² is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group
10 consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is
15 hydrogen.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R² is -(C₃-C₇)cycloalkyl, or -(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is
20 hydrogen.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R² is -CO₂R¹² and -CONR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is
25 hydrogen.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.
35

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R¹ is -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of -(C₃-C₇)cycloalkyl and -(C₂-C₉)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R¹ is selected from -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, and -O(C₂-C₉)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R¹ is -NR⁵R⁶, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, and -SO₂NR⁵R⁶, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R¹ is -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, or -NR¹²SO₂R⁷, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; and R² is -(C₁-C₆)alkyl.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R² is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₉)alkenyl, -(C₂-C₉)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₉)alkenyl and -(C₂-

C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is -(C₁-C₆)alkyl.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R² is -(C₃-C₇)cycloalkyl, or -(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is -(C₁-C₆)alkyl.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R² is -CO₂R¹² and -CONR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and R¹ is -(C₁-C₆)alkyl.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and n is 1.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R¹ is -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-

C_7)cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl and $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted
5 by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from
10 $-O(C_1-C_6)$ alkyl, $-O(C_3-C_7)$ cycloalkyl, and $-O(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^8$
15 optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is
20 selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^8$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$,
25 $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$ alkyl,
30 optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.
35

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, or $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from

the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁶R⁵, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R² is -CO₂R¹² and -CONR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁶R⁵, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁶R⁵; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R¹ is -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁶R⁵; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of -(C₃-C₇)cycloalkyl and -(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁶R⁵; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R¹ is selected from -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, and -O(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁶R⁵; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 1.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R¹ is -NR⁵R⁶, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-

C_7)cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^6R^5$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, or $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^6R^5$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-CO_2R^{12}$ and $-CONR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^6R^5$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 1.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is

5 hydrogen or $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and

10 $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; and n is 1.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and

15 $-CONR^5R^8$; R^2 is hydrogen; and n is 1.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R^1 is $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is hydrogen; and n

20 is 1.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)cycloalkyl$ and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is hydrogen; and n is 1.

25

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-O(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is hydrogen; and n is 1.

30

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^8$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is hydrogen; and n

35 is 1.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$; R^2 is hydrogen; and n is 1.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$; R^2 is hydrogen; and n is 1.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is hydrogen; and n is 1.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, or $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is hydrogen; and n is 1.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-CO_2R^{12}$ and $-CONR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_2-C_6)alkenyl$, $-(C_2-C_6)alkynyl$, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)alkenyl$ and $-(C_2-C_6)alkynyl$ R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is hydrogen; and n is 1.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-NR^5R^6$,

-OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; and n is 2.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R¹ is -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of -(C₃-C₇)cycloalkyl and -(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R¹ is selected from -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, and -O(C₂-C₆)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R¹ is -NR⁵R⁶, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, and -SO₂NR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy,

-CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R¹ is -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, or -NR¹²SO₂R⁷, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R² is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R² is -(C₃-C₇)cycloalkyl, or -(C₂-C₉)heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R² is -CO₂R¹² and -CONR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R¹ is selected from hydrogen, hydroxy, and -(C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁸; R² is -(C₁-C₆)alkyl; and n is 2.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl and $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from $-O(C_1-C_6)$ alkyl, $-O(C_3-C_7)$ cycloalkyl, and $-O(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^8$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^8$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^8$; R^2 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-$

23

-32-

C_6)alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, or $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-CO_2R^{12}$ and $-CONR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl; and n is 2.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$; R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; and n is 2.

The invention further provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, and $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^5R^6$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

The present invention further provides a compound of formula 1, wherein R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-$

C_7)cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

The present invention also provides a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl and $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted
 5 by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

The invention also contemplates compounds of formula 1 wherein R^1 is selected from
 10 $-O(C_1-C_6)$ alkyl, $-O(C_3-C_7)$ cycloalkyl, and $-O(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

One embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is $-NR^5R^6$ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group
 15 consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

A further embodiment of the invention is a compound of formula 1 wherein R^1 is selected from $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, and $-SO_2NR^5R^6$ optionally substituted by one to three
 20 moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

The present invention also provides compounds of formula 1 wherein R^1 is $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, or $-NR^{12}SO_2R^7$, optionally substituted by one to three
 25 moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ and $-CONR^6R^5$; R^2 is hydrogen; and n is 2.

Also provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group
 30 consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C=N-OH$, $-C=N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^6R^5$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl R^2 moieties may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; R^1 is
 35 hydrogen; and n is 2.

Further provided is a compound of formula 1 wherein R^2 is $-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, or $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from

the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is hydrogen; and n is 2.

Another embodiment of the present invention is a compound of formula 1 wherein R² is -CO₂R⁵ and -CONR⁵R⁶ optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups; R¹ is hydrogen; and n is 2.

The present invention also provides a compound of formula 1 in which R¹ and R² are taken together with the atom(s) to which they are attached to form a -(C₃-C₁₀)cycloalkyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of a hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R¹² groups.

The present invention further provides a compound of formula 1 in which R¹ and R² are taken together with the atom(s) to which they are attached to form a -(C₂-C₆)heterocyclyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of a hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R¹² groups.

The present invention also provides a compound of formula 1 in which R¹ and R² are taken together with the atom(s) to which they are attached to form a -(C₃-C₁₀)cycloalkyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of a hydrogen, halogen, hydroxy, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and

$-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; and n is 1.

The present invention further provides a compound of formula 1 in which R^1 and R^2 are taken together with the atom(s) to which they are attached to form a $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of a hydrogen, halogen, hydroxy, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, $-C\equiv N-OH$, $-C\equiv N-O((C_1-C_6)alkyl)$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, and $-NR^{12}SO_2R^7$, wherein said $-(C_2-C_6)$ alkenyl and $-(C_2-C_6)$ alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R^{12} groups; and n is 1.

In a preferred embodiment, R^4 is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$; wherein said $(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, and $-(C_2-C_6)heterocyclyl$ R^4 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-(C_3-C_7)cycloalkyl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-CO_2R^{12}$, and $-CONR^5R^6$; with the proviso that a heteroatom of the foregoing R^4 substituents may not be bound to an sp^3 carbon atom bound to another heteroatom; and wherein R^5 and R^6 of said $-CONR^5R^6$ group may be taken together with the atoms to which they are attached to form a $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$ or $-(C_2-C_6)heterocyclyl$.

In a further preferred embodiment, R^4 is hydrogen.

Further, the invention provides a compound of formula 1 wherein R^5 and R^6 are each substituents independently selected from the group consisting of hydrogen and $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted as described above.

Specific embodiments of the present invention are compounds selected from
N-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzenesulfonamide;

3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzenesulfonamide;

5-{4-[3-(Trifluoro-methanesulfonyl)-benzylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(Piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-{3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;

3-Oxo-3-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-piperidin-1-yl)-propionitrile;

5-{4-[3-(1,1-Dioxo-1N⁶-isothiazolidin-2-yl)-propylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 5-{4-(2-Methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 N-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide;

N-{4-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyl}-methanesulfonamide;

5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

15 N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide;

Methanesulfonic acid 3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl ester;

20 N-{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;

5-{4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

25 5-{4-[(5-Oxo-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one

N-(4-Methoxy-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

30 N-(4-Methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-{4-[3-Methanesulfonylmethyl-benzylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(4-Trifluoroacetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

35 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-azetidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-(4-methyl-3-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-[(4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5 N-Methyl-N-[3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-methanesulfonamide;

5-[(4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

10 5-[(4-[(4-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

{2,2-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester;

5-[(4-(3-Isopropoxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

15 5-[(4-[(1-Methyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-[(Tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

20 5-[(4-(2-Ethyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-[(Tetrahydro-furan-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-[(Tetrahydro-furan-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

25 5-[(4-[(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

30 5-[(4-[(Adamantan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-[(Adamantan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

5-[(4-(2-Methoxy-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

35 5-[(4-[(endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one];

(3-[(2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-benzyl)-phosphonic acid dimethyl ester;

5-[4-(3-Methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 5-[4-[(2-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(4-Methoxy-3-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

10 5-[4-[(4-Ethanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(4-(Propane-2-sulfonyl)-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(4-Acetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

15 5-[4-[(4-Propionyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 2-[(2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid methyl ester;

5-[4-[(4-Methoxyacetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(3-Ethanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

25 5-[4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 5-[4-[(Pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(Pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(4-Fluoro-3-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

35 5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(4-Isobutyryl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5 5-{4-(1,2-Dimethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

10 5-{4-[2-(1,1-Dioxo-1D⁶-isothiazolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(3-Methylamino-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

15 5-{4-[(6-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-[3-(1,1-Dioxo-1,1,6-Isouthiazolidin-2-yl)-benzylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

20 5-{4-(1R-Phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-(4-Isopropylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-(4R-sec-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-(4S-sec-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one;

25 5-{4-(2-Methylamino-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(1S-Phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-[(2-Methanesulfonylmethyl-thiazol-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

30 5-(4-Propylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(2-Hydroxy-1-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

5-{4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

35 5-{4-[(5-Methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one;

- 5-{4-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(1,3-Dimethyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5 N-Isopropyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;
- 5-{4-(1S-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 10 N-Cyclohexyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;
- 5-{4-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 15 5-{4-[(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(2-Hydroxy-1S-phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 20 5-{4-(2-Hydroxy-1S-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(1R-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 25 5-{4-(1-Pyrimidin-4-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1-thiophen-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(1H-Imidazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 30 5-{4-(2-Piperidin-2-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(Isobutyl-methyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 35 N-Methyl-N-{3-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;

57

N-Ethyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-4-(2-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 N-Isopropyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-4-[(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-[2R-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-[2S-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

15 5-4-(3-Methylsulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-(1S-Hydroxymethyl-3-methylsulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 5-4-(2-Hydroxy-1R-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-(1R-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Ethyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;

25 5-4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-4-(1S-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 5-4-(3,5-Dinitro-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Isopropyl-N-(2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-methanesulfonamide;

35 5-4-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(1R-Hydroxymethyl-3-methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(1S-Hydroxymethyl-3-methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 5-[4-(Methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(3-Methanesulfonyl-benzyl)-methyl-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl}-phenyl-methanesulfonamide;

15 5-[4-(Methyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 5-[4-(Methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-Cyclopentylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(2,6-Dimethoxy-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

25 5-[4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one and

5-[4-(2-Imidazol-1-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one.

Certain preferred embodiments of the invention are compounds selected from:

30 5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;

35 5-[4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

- 5-{4-[(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(3-Methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5 { 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- N-Isopropyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;
- N-Cyclohexyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide;
- 10 5-{4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- N-Isopropyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide;
- 15 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-Cyclopentylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- Ethanesulfonic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide;
- 20 2,2,2-Trifluoro-N-methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-acetamide;
- N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide;
- 5-{4-Cyclobutylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 25 5-{4-[2-Hydroxy-2-(1-methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 3-Oxo-3-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl}-piperidin-1-yl)-propanenitrile;
- 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 30 5-{4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(5-Oxo-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 35 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

- 5-[4-(3-Isopropoxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-((Adamantan-2-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5 N-[2,2-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-methanesulfonamide;
- 5-[4-[(1-Hydroxy-cyclopentylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(2-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-(3-Methanesulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 3-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propionic acid ethyl ester;
- 5-[4-[(1-Ethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 2,N-Dimethyl-N-[2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-butyramide;
- 2-Methoxy-N-methyl-N-[3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-acetamide;
- 5-[4-[2-(1-Acetyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 3-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl]-methanesulfonamide;

N-(4-Methoxy-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-[4-(3-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 N-Methyl-N-(4-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-[4-[(4-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 5-[4-[(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

(3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzyl)-phosphonic acid dimethyl ester;

5-[4-[(Pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

15 5-[5-Trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-benzylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(3-Ethanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 5-[4-[(Pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(Pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

25 5-[4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(6-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 5-[4-[(2-Methanesulfonylmethyl-thiazol-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(5-Methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

35 5-[4-[(1H-Imidazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

81
62

N-Methyl-N-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;

5-[4-(2-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5 N-(2-([2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;

10 5-[4-((1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(2-Imidazol-1-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(5-Methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;

15 5-[4-((3-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(3-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 5-[4-((Isochroman-1-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[2-(Pyridin-3-yloxy)-propylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

25 5-[4-((2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[2-(4-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 5-[4-[2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-((5-Phenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-((3-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

35 N-Methyl-N-(2-methyl-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;

62
63

N-(2-Methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-(3-Methanesulfonylamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide; and

5 N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide.

Preferred embodiment of the present invention are selected from

5-[4-(3-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 Ethanesulfonic acid methyl-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-amide;

5-[4-[(Isochroman-1-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

15 5-[4-[2-(Pyridin-3-yloxy)-propylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzenesulfonamide;

5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

20 N-(3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-[2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-methanesulfonamide;

25 5-[4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(3-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 N-Methyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;

5-[4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

35 5-[4-[(4-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-[4-(3-Isopropoxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

- 5-{4-[(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5 N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[(6-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 10 5-{4-[(5-Methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-(2-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 15 5-{4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 20 N-(2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 25 N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 5-{4-(2-Hydroxy-Indan-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 30 5-{4-[(1-Hydroxy-cyclopentylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-{4-[2-Hydroxy-2-(1-methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one; and
- 35 N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide.

Certain specific embodiments of the present invention include the following compounds:

N-Methyl-N-{3-[[[(methyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-amino]]-methyl]-phenyl]-methanesulfonamide;

5 N-Methyl-N-{4-methyl-3-[[[(methyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-amino]]-methyl]-phenyl]-methanesulfonamide;

N-(5-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

10 N-(3-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-(4-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-(2-Methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

15 5-{4-(3-Methanesulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

20 N-(3-Methanesulfonylamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(4-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

25 N-Methyl-N-(3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

5-{4-[(1S,2R)-2-Hydroxy-cyclohexylmethyl]-amino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

30 5-{4-[(1R,2S)-2-Hydroxy-indan-1-ylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-{4-[(S)-1-Hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(3-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

35 5-{4-[(1-Hydroxy-cyclopentylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one;

65
60

- N-Methyl-N-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-(3-Fluoro-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- 5 5-[4-[2-((S)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[(1-Hydroxy-cyclobutylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[2-((R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 10 N-(2-Fluoro-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- N-(4-Fluoro-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- 15 N-Methyl-N-(4-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-(2,2-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 20 N-(2,4-Difluoro-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- 5-[4-((R)-1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 25 N-Methyl-N-(6-methyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(5-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 5-[4-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 30 1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-[Methyl-((R)-1-phenyl-ethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-(4-Benzylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;
- N-(4,6-Dimethyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide;
- 35 5-(4-tert-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

66
67

5-[4-((1R,5S,6S)-3-Methanesulfonyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-(3-methyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyl)-methanesulfonamide;

5 N-(6-Methyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

5-[4-[(2-Methanesulfonyl-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid amide;

N-(3-{Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-propyl)-methanesulfonamide;

N-(2-{Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-ethyl)-methanesulfonamide;

15 5-[4-(2-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid dimethylamide;

20 N-Methyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

Ethanesulfonic acid methyl-(2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;

Ethanesulfonic acid (2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;

25 N-Ethyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-(1,1-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;

30 N-(5,6-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide;

5-[4-(((R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

Propane-1-sulfonic acid (2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;

35 5-[4-[2-((R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

68

- Ethanesulfonic acid methyl-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-amide;
- Trifluoro-N-methyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;
- 5 Cyclopropanesulfonic acid methyl-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-amide;
- N-Ethyl-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;
- Ethanesulfonic acid methyl-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- 10 Ethanesulfonic acid ethyl-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- Ethanesulfonic acid ethyl-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- 15 N-Ethyl-N-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide;
- Ethanesulfonic acid (5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- Ethanesulfonic acid (3-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- 20 Ethanesulfonic acid methyl-(3-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide;
- 2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid methylamide;
- 25 Ethanesulfonic acid {3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide;
- C-Methanesulfonyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;
- Ethanesulfonic acid {2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide;
- 30 C-Methanesulfonyl-N-(2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(4-methyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 35 5-(4-[1-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonic acid {3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide;

N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;

5 N-Cyclopropyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

10 N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;

15 N-Cyclopropyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

20 5-{4-[[2-(Methanesulfonylmethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one};

N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(3-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

25 N-Methyl-N-(5-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(4-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

30 N-Methyl-N-(2-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

35 N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

69
70

N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide,

N-Methyl-N-(4-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

5 N-Methyl-N-(3-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;

10 N-Methyl-N-(6-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

15 N-Methyl-N-(2-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

20 N-Methyl-N-(5-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

25 N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;

30 N-Methyl-N-(2-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

35 N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

5 N-Methyl-N-(4-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

10 N-Methyl-N-(5-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(3-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide; and

15 N-Methyl-N-(6-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth. In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In one embodiment the method comprises administering to a mammal an amount of a compound of formula 1 that is effective in treating said cancer solid tumor. In one preferred embodiment the solid tumor is breast, lung, colon, brain, prostate, stomach, pancreatic, ovarian, skin (melanoma), endocrine, uterine, testicular, and bladder cancer.

X
72

In another embodiment of said method, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restinosis.

5 This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response
10 modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable
15 carrier. In one embodiment of said composition, said abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the
20 cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell
25 carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In another embodiment of said pharmaceutical composition, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restinosis.

30 This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with another anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating
35 antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens. The invention also contemplates a pharmaceutical composition for treating abnormal cell

72
73

growth wherein the composition includes a compound of formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and another anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor
5 inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a method for the treatment of a disorder associated with angiogenesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable
10 salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating said disorder in combination with one or more anti-tumor agents listed above. Such disorders include cancerous tumors such as melanoma; ocular disorders such as age-related macular degeneration, presumed ocular histoplasmosis syndrome, and retinal neovascularization from proliferative diabetic retinopathy; rheumatoid arthritis; bone loss disorders such as osteoporosis, Paget's disease,
15 humoral hypercalcemia of malignancy, hypercalcemia from tumors metastatic to bone, and osteoporosis induced by glucocorticoid treatment; coronary restenosis; and certain microbial infections including those associated with microbial pathogens selected from adenovirus, hantaviruses, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis*, and group A *Streptococcus*.

20 This invention also relates to a method of (and to a pharmaceutical composition for) treating abnormal cell growth in a mammal which comprise an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents, which amounts are together effective in
25 treating said abnormal cell growth.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of formula 1 in the methods and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREX™
30 (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), and Arcoxia (etoricoxib). Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 96/33172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published March 7, 1996), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 99308617.2 (filed October 29, 1999), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03516
35 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994),

25
34

European Patent Publication 931,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 331, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 99302232.1 (filed 5 March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 80/148,484 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,949 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are 10 those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (*i.e.* MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in combination with the compounds of the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, and the compounds recited 15 in the following list:

- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;
- 3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;
- 20 (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;
- 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclobutyl)-amino]-25 propionic acid;
- 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide;
- 30 (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyl-tetrahydro-pyran-4-35 yl)-amino]-propionic acid;
- 3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

24
25

3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; and

3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxyamide;

5 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs of said compounds.

VEGF inhibitors, for example, SU-11248, SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), can also be combined with a compound of formula 1. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published
10 August 17, 1995), WO 99/61422 (published December 2, 1999), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 98/50356 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), U.S. Patent No. US 6,653,308 (issued November 25, 2003), WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO
15 97/32856 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 99/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other examples of some specific VEGF inhibitors are IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin, an anti-VEGF
20 monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California).

ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), may be administered in combination with a compound of formula 1.
25 Such erbB2 inhibitors include Herceptin, 2C4, and pertuzumab. Such erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 99/35146 (published July 15, 1999), WO 99/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1996), and United States Patent
30 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,346, filed January 27, 1999, both of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other erbb2 receptor inhibitors include TAK-165
35 (Takeda) and GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Various other compounds, such as styrene derivatives, have also been shown to possess tyrosine kinase inhibitory properties, and some of tyrosine kinase inhibitors have

been identified as erbB2 receptor inhibitors. More recently, five European patent publications, namely EP 0 566 226 A1 (published October 20, 1993), EP 0 802 851 A1 (published June 22, 1994), EP 0 635 507 A1 (published January 25, 1995), EP 0 635 498 A1 (published January 25, 1995), and EP 0 520 722 A1 (published December 30, 1992), refer to certain bicyclic derivatives, in particular quinazoline derivatives, as possessing anti-cancer properties that result from their tyrosine kinase inhibitory properties. Also, World Patent Application WO 92/20642 (published November 26, 1992), refers to certain bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds as tyrosine kinase inhibitors that are useful in inhibiting abnormal cell proliferation. World Patent Applications WO96/16960 (published June 6, 1996), WO 96/09294 (published March 6, 1996), WO 97/30034 (published August 21, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), and WO 98/02438 (published January 22, 1998), also refer to substituted bicyclic heteroaromatic derivatives as tyrosine kinase inhibitors that are useful for the same purpose. Other patent applications that refer to anti-cancer compounds are World Patent Application WO00/44728 (published August 3, 2000), EP 1029853A1 (published August 23, 2000), and WO01/98277 (published December 12, 2001) all of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Other antiproliferative agents that may be used with the compounds of the present invention include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the receptor tyrosine kinase PDGFr, including the compounds disclosed and claimed in the following United States patent applications: 09/221946 (filed December 28, 1996); 09/454058 (filed December 2, 1999); 09/501163 (filed February 9, 2000); 09/539930 (filed March 31, 2000); 09/202796 (filed May 22, 1997); 09/384339 (filed August 26, 1999); and 09/383755 (filed August 26, 1999); and the compounds disclosed and claimed in the following United States provisional patent applications: 60/168207 (filed November 30, 1999); 60/170119 (filed December 10, 1999); 60/177718 (filed January 21, 2000); 60/168217 (filed November 30, 1999), and 60/200834 (filed May 1, 2000). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

A compound of formula 1 may also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors described in the references cited in the "Background" section, *supra*. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is herein incorporated by reference in its entirety.

AB
JD

A compound of formula I may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumor substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, capecitabine, 5 cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as 10 Nolvadex (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide).

The compounds of the present invention may be used alone or in combination with one or more of a variety of anti-cancer agents or supportive care agents. For example, the compounds of the present invention may be used with cytotoxic agents, e.g., one or more 15 selected from the group consisting of a camptothecin, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarin, SU-11248, epirubicin (Eilence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan) bevacizumab (Avastin), imatinib mesylate (Gleevec), Erbitux, gefitinib (Iressa), and combinations thereof. The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with hormonal therapy, e.g., exemestane (Aromasin), Lupron, 20 anastrozole (Arimidex), tamoxifen citrate (Nolvadex), Trelstar, and combinations thereof. Further, the invention provides a compound of the present invention alone or in combination with one or more supportive care products, e.g., a product selected from the group consisting of Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, or combinations thereof. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, 25 sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

The compounds of the invention may be used with antitumor agents, alkylating agents, antimetabolites, antibiotics, plant-derived antitumor agents, camptothecin derivatives, tyrosine kinase inhibitors, antibodies, interferons, and/or biological response modifiers. In this regard, the following is a non-limiting list of examples of secondary agents that may be used 30 with the compounds of the invention.

- Alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotapa, ranimustine, nimustine, temozolomide, AMD-473, altretamine, AP-5280, spaziquone, brostallicin, bendamustine, carmustine, estramustine, fotemustine, 35 glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, mafosfamide, and mitolactol; platinum-coordinated alkylating compounds include but are not limited to, cisplatin, carboplatin, eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin or satraplatin;

- 5 • Antimetabolites include but are not limited to, methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, tegafur, UFT, doxifluridine, capecitabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine, 5-azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, decitabine, efomithine, ethynylcytidine, cytosine arabinoside, hydroxyurea, TS-1, melphalan, nelarabine, nolatrexed, ocfosfate, disodium premetrexed, pentostatin, pelitrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexate, vidarabine, vincristine, vinorelbine; or for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 238362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid;

10 • Antibiotics include but are not limited to: aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, galarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peliomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, valrubicin or zinostatin;

15 • Hormonal therapy agents, e.g., exemestane (Aromasin), Lupron, anastrozole (Arimidex), doxercalciferol, fadrozole, formestane, anti-estrogens such as tamoxifen citrate (Nolvadex) and fulvestrant, Trelstar, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, letrozole (Femara), or anti-androgens such as bicalutamide, flutamide, mifepristone, nilutamide, Casodex® (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide) and combinations thereof;

20 • Plant derived anti-tumor substances include for example those selected from mitotic inhibitors, for example vinblastine, docetaxel (Taxotere) and paclitaxel;

25 • Cytotoxic topoisomerase inhibiting agents include one or more agents selected from the group consisting of aclarubicin, amonafide, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarin, epirubicin (Ellence), etoposide, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, pirarubicin, ptxantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafiposide, and topotecan, and combinations thereof;

30 • Immunologicals include Interferons and numerous other immune enhancing agents. Interferons include interferon alpha, Interferon alpha-2a, interferon, alpha-2b, interferon beta, Interferon gamma-1a or Interferon gamma-n1. Other agents include filgrastim, lentinan, sizoflan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab, ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, melanoma vaccine (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tacleukin, thymalasine, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, Provenge;

35

- Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, or ubenimex.
- 5 • Other anticancer agents include allitretinol, ampligen, atrasentan bexarotene, bortezomib, Bosentan, calcitriol, exisulind, finasteride, fotemustine, ibandronic acid, miltefosine, mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pegaspargase, pentostatin, tazarotene, TLK-286, Velcade, Tarceva, or tretinoin;
- 10 • Other anti-angiogenic compounds include acitretin, fenretinide, thalidomide, zoledronic acid, angiostatin, aplidine, cilengitide, combretastatin A-4, endostatin, halofuginone, rebimastat, removab, Revlimid, squalamine, ukrain and Vitaxin;
- Platinum-coordinated compounds include but are not limited to, cisplatin, carboplatin, nedaplatin, or oxaliplatin;
- 15 • Camptothecin derivatives include but are not limited to camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, and topotecan;
- Tyrosine kinase inhibitors are Iressa or SU5416;
- Antibodies include Herceptin, Erbixux, Avastin, or Rituximab;
- 20 • Interferons include Interferon alpha, Interferon alpha-2a, Interferon, alpha-2b, Interferon beta, Interferon gamma-1a or Interferon gamma-n1;
- Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include krestin,
- 25 lentinan, sizofiran, picibanil, or ubenimex; and
- Other antitumor agents include mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, or tretinoin.

"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition).

- 30 This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) that proliferate by expressing a mutated tyrosine kinase or overexpression of a receptor tyrosine kinase; (2) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant tyrosine kinase activation occurs; (4) any tumors that proliferate by receptor tyrosine kinases; (5) any tumors that proliferate by aberrant serine/threonine kinase activation; and (6) benign and malignant cells
- 35 of other proliferative diseases in which aberrant serine/threonine kinase activation occurs..

The compounds of the present invention are potent inhibitors of the FAK protein tyrosine kinases, and thus are all adapted to therapeutic use as antiproliferative agents (e.g.,

anticancer), antitumor (e.g., effective against solid tumors), antiangiogenesis (e.g., stop or prevent proliferation of blood vessels) in mammals, particularly in humans. In particular, the compounds of the present invention are useful in the prevention and treatment of a variety of human hyperproliferative disorders such as malignant and benign tumors of the liver, kidney, bladder, breast, gastric, ovarian, colorectal, prostate, pancreatic, lung, vulval, thyroid, hepatic carcinomas, sarcomas, glioblastomas, head and neck, and other hyperplastic conditions such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis) and benign hyperplasia of the prostate (e.g., BPH). It is, in addition, expected that a compound of the present invention may possess activity against a range of leukemias and lymphoid malignancies.

10 In one preferred embodiment of the present invention cancer is selected from lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, gastric, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, gynecological, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, squamous cell, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

20 In a more preferred embodiment cancer is selected a solid tumor, such as, but not limited to, breast, lung, colon, brain, prostate, stomach, pancreatic, ovarian, skin (melanoma), endocrine, uterine, testicular, and bladder.

30 The compounds of the present invention may also be useful in the treatment of additional disorders in which aberrant expression ligand/receptor interactions or activation or signalling events related to various protein tyrosine kinases, are involved. Such disorders may include those of neuronal, glial, astrocytal, hypothalamic, and other glandular, macrophagal, epithelial, stromal, and blastocoelic nature in which aberrant function, expression, activation or signalling of the erbB tyrosine kinases are involved. In addition, the compounds of the present invention may have therapeutic utility in inflammatory, angiogenic and immunologic disorders involving both identified and as yet unidentified tyrosine kinases that are inhibited by the compounds of the present invention.

35 A particular aspect of this invention is directed to methods for treating or preventing a condition that presents with low bone mass in a mammal (including a human being) which comprise administering to a mammal in need of such treatment a condition that presents with

80
41

low bone mass treating amount of a Formula I compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

This invention is particularly directed to such methods wherein the condition that presents with low bone mass is osteoporosis, frailty, an osteoporotic fracture, a bone defect, childhood idiopathic bone loss, alveolar bone loss, mandibular bone loss, bone fracture, osteotomy, periodontitis or prosthetic ingrowth.

A particular aspect of this invention is directed to methods for treating osteoporosis in a mammal (including a human being) which comprise administering to a mammal in need of such treatment an osteoporosis treating amount of a Formula I compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating a bone fracture or an osteoporotic fracture in a mammal which comprise administering to a mammal in need of such treatment a bone fracture treating or an osteoporotic fracture treating amount of a Formula I compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

The term "osteoporosis" includes primary osteoporosis, such as senile, postmenopausal and juvenile osteoporosis, as well as secondary osteoporosis, such as osteoporosis due to hyperthyroidism or Cushing syndrome (due to corticosteroid use), acromegaly, hypogonadism, dysosteogenesis and hypophosphatasemia.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

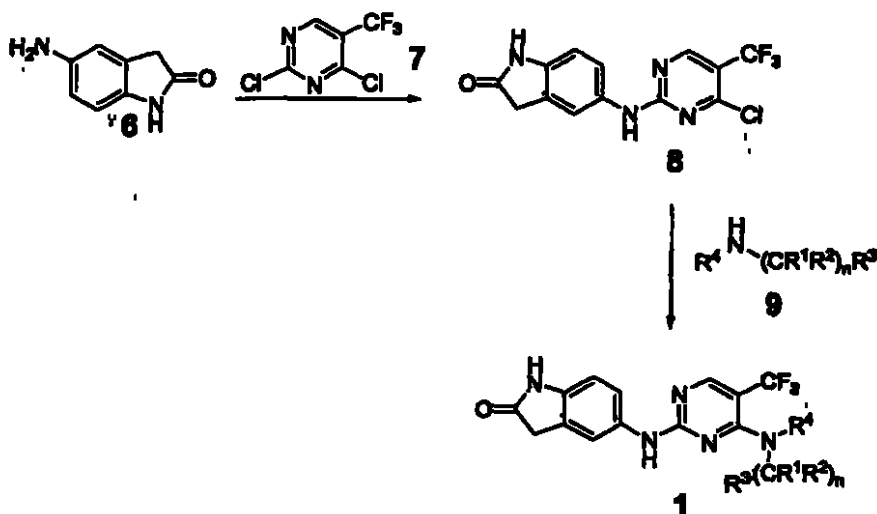
The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated. The daily dosage of the compound of formula (I)/salt/solvate (active ingredient) may be in the range from 1 mg to 1 gram, preferably 1 mg to 250 mg, more preferably 10 mg to 100 mg.

The present invention also encompasses sustained release compositions.

Detailed Description of the Invention

The compounds of formula 1 can be prepared using the synthetic route outlined in Scheme 1. The substituents in Scheme 1 have the same meaning as the substituents defined for formula 1.



Scheme 1

Compounds of formula 1 can be prepared starting from the 5-amino-oxindole (6) and pyrimidine (7). Combining 7 with a Lewis Acid at temperatures ranging from -15 to 45°C for a time period of 10-60 minutes in an inert solvent (or solvent mixture) followed by addition of 6 and a suitable base provides after the period of 1-24 h the intermediate 4-chloropyrimidine (8) in high yields. Examples of inert solvents include but are not limited to THF, 1,4-dioxane, n-BuOH, i-PrOH, dichloromethane and 1,2-dichloroethane. Examples of suitable bases employed may include but are not limited to (i) non-nucleophilic organic bases for example triethylamine or diisopropylethylamine (ii) inorganic bases such as potassium carbonate or cesium carbonate or (iii) resin bound bases such as MP-carbonate.

Examples of Lewis Acids include but are not limited to halide salts of magnesium, copper, zinc, tin or titanium. In the next reaction, intermediate 8 is reacted with an amine of the formula 9 either neat or in the presence of an inert solvent (or solvent mixture) at temperatures ranging from 0 to 150°C to provide the compounds of formula 1. Optionally this reaction can be run in the presence of a suitable base. Examples of suitable solvents for this reaction include but are not limited to THF, 1,4-dioxane, DMF, N-methyl-pyrrolidinone, EtOH, n-BuOH, i-PrOH, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, DMSO or acetonitrile. Suitable bases are as outlined above.

Compounds of the present invention may be synthetically transformed into other compounds of the invention by techniques known to those skilled in the art. Simply for illustrative purposes and without limitation, such methods include:

22
A3

-67-

a) removal of a protecting group by methods outlined in T. W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991; e.g., removal of a BOC protecting group with an acid source such as HCl or trifluoroacetic acid.

5 b) displacement of a leaving group (halide, mesylate, tosylate, etc) with functional groups such as but not limited to a primary or secondary amine, thiol or alcohol to form a secondary or tertiary amine, thioether or ether, respectively.

 c) treatment of phenyl (or substituted phenyl) carbamates with primary or secondary amines to form the corresponding ureas as in Thavonekham, B et. al. Synthesis (1997), 10, p1189;

10 d) reduction of propargyl or homopropargyl alcohols or N-BOC protected primary amines to the corresponding E-allylic or E-homoallylic derivatives by treatment with sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (Red-Al) as in Denmark, S. E.; Jones, T. K. J. Org. Chem. (1982) 47, 4595-4597 or van Benthem, R. A. T. M.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N. Synlett (1994), 368-370;

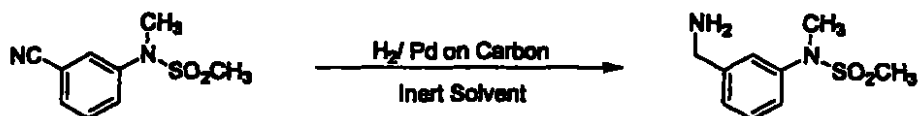
 e) reduction of alkynes to the corresponding Z-alkene derivatives by treatment hydrogen gas and a Pd catalyst as in Tomassy, B. et. al. Synth. Commun. (1998), 28, p1201

 f) treatment of primary and secondary amines with an isocyanate, acid chloride (or other activated carboxylic acid derivative), alkyl/aryl chloroformate or sulfonyl chloride to provide the corresponding urea, amide, carbamate or sulfonamide;

20 g) reductive amination of a primary or secondary amine using an aldehyde or ketone and an appropriate reducing reagent.

 h) treatment of alcohols with an isocyanate, acid chloride (or other activated carboxylic acid derivative), alkyl/aryl chloroformate or sulfonyl chloride to provide the corresponding carbamate, ester, carbonate or sulfonic acid ester.

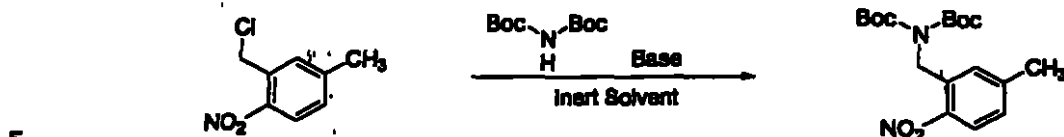
25 Amines of the formula 9 may be purchased and used directly or alternatively be prepared by one skilled in the art using ordinary chemical transformations. For example, arylalkylamines or heteroarylalkylamines may be prepared from the corresponding nitrile by catalytic hydrogenation using catalysts such as Pd/C or Raney Nickel or by lithium aluminum hydride reduction, (see Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979).



35 The nitrile starting materials can be either purchased or prepared from the corresponding aryl/heteroaryl bromide, iodide or triflate and Zn(CN)2 using Pd coupling conditions found in Tschaeen, D. M., et. al. Synthetic Communications (1994), 24, 6, pp 887-890.

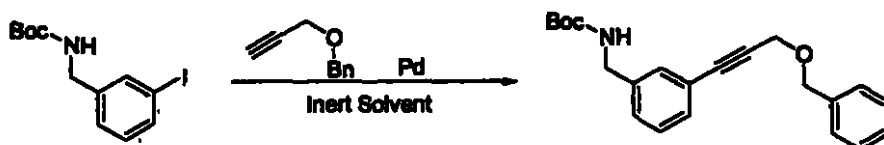
84.
AB

Alternatively, benzylamines or heteroarylalkylamines can be prepared by reacting the appropriate arylalkyl or heteroarylalkyl halide and the potassium salt of (BOC)₂NH (reference) and subsequent removal of the BOC groups with acid.



Amines, protected forms of amines, precursors to amines and precursors to the protected forms of amines of formula 9 can be prepared by combining the appropriate alkyne, or alkenyl stannane, alkenyl borane, alkenyl boronic acid, boronic ester with the appropriate aryl or heteroaryl bromide, iodide or triflate using Pd coupling conditions as found in Teuji, J.; Palladium Reagents and Catalysis, John Wiley and Sons 1999 and references cited therein.

10

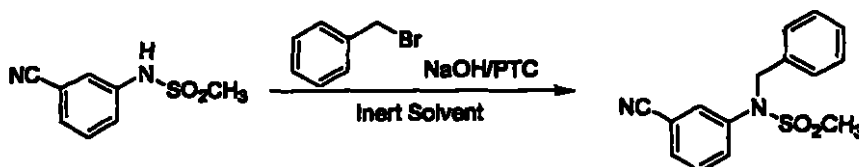


Appropriately protected amines of formula 9 may be converted to different amines of formula 9 according to methods familiar to those skilled in the art for examples but limited to:

15 (a) oxidation of a thioether to a sulfoxide or sulfone.



(b) N-alkylation of a sulfanilide can be achieved under phase transfer using conditions described by Brehme, R. "Synthesis", (1976), pp113-114.

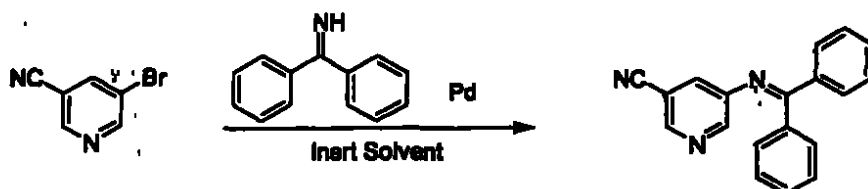


20 As understood by those skilled in the art, the chemical transformation to convert an aryl halide or triflate or heteroaryl halide or triflate to an aromatic or heteroaromatic amine may be carried out using conditions currently outlined in the literature, see Hartwig, J. F.: "Angew. Chem. Int. Ed." (1998), 37, pp. 2046-2067, Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S.L.; "Acc. Chem. Res.", (1998), 31, pp 805-818, Wolfe, J. P.; Buchwald, S.L.; "J. Org. Chem.", (2000), 65, pp 1144-1157, Mucl, A. R.; Buchwald, S. L.; "Topics in Current Chemistry" (2002), pp131-209 and references cited therein. Further, as understood by

25

90
85

those skilled in the art, these same aryl or heteroaryl amination chemical transformations may alternatively be carried out on nitrile (or primary amide) precursors which provide amines of the formula 5 after nitrile (or amide) reduction. Protected amines of formula 5 may be further converted to different amines of formula 5 according to methods familiar to those skilled in the art.



The *in vitro* activity of the compounds of formula 1 may be determined by the following procedure. More particularly, the following assay provides a method to determine whether compounds of the formula 1 inhibit the tyrosine kinase activity of the catalytic construct FAK(410-689). The assay is an ELISA-based format, measuring the inhibition of poly-glu-tyr phosphorylation by FAK(410-689).

The assay protocol has three parts:

- I. Purification and cleavage of His-FAK(410-689)
- II. FAK410-689 (a.k.a. FAKcd) Activation
- III. FAKcd Kinase ELISA

Materials:

- Ni-NTA agarose (Qiagen)
- XK-16 column (Amersham-Pharmacia)
- 300 mM Imidazole
- Superdex 200 HiLoad 16/60 prep grade column (Amersham Biotech.)
- Antibody: Anti-Phosphotyrosine HRP-Conjugated Py20 (Transduction labs).
- FAKcd: Purified and activated in house
- TMB Microwell Peroxidase Substrate (Oncogene Research Products #CL07)
- BSA: Sigma #A3294
- Tween-20: Sigma #P1379
- DMSO: Sigma #D-5879
- D-PBS: Gibco #14190-037.

Reagents for Purification:

- Buffer A: 50mM HEPES pH 7.0,
500mM NaCl,
0.1mM TCEP
- CompleteTM protease inhibitor cocktail tablets (Roche)
- Buffer B: 25mM HEPES pH 7.0,
400mM NaCl

9/1
Ab

-70-

0.1mM TCEP.

-Buffer C: 10mM HEPES pH 7.5,

200mM Ammonium Sulfate

0.1mM TCEP.

5 Reagents for Activation

-FAK(410-689): 3 tubes of frozen aliquots at 150ul/tube for a total of 450ul at 1.48 mg/ml (660ug)

-His-Src(249-524): ~0.74 mg/ml stock in 10mM HEPES, 200mM (NH₄)₂SO₄

-Src reaction buffer (Upstate Biotech):

10 100 mM Tris-HCl pH7.2,

125mM MgCl₂,25 mM MnCl₂,

2mM EDTA,

250 uM Na₃VO₄,

15 2 mM DTT

-Mn²⁺/ATP cocktail (Upstate Biotech)

75mM MnCl₂

500 uM ATP

20mM MOPS pH 7.2

20 1mM Na₃VO₄

25mM D-glycerol phosphate

5mM EGTA

1mM DTT

-ATP: 150mM stock

25 -MgCl₂: 1 M Stock

-DTT: 1M stock

Reagents for FAKcd Kinase ELISA

-Phosphorylation Buffer:

50mM HEPES, pH 7.5,

30 125mM NaCl,

48mM MgCl₂

-Wash Buffer: TBS + 0.1% Tween-20.

-Blocking Buffer:

Tris Buffer Saline,

35 3% BSA,

0.05% Tween-20, filtered.

-Plate Coating Buffer:

50mg/ml Poly-Glu-Tyr (Sigma #P0275) in Phosphate buffer Saline (DPBS).

-ATP: 0.1M ATP in H₂O or HEPES, pH7.

Note: ATP Assay Buffer:

Make up as 75 μ M ATP in PBS, so that 80 μ l in

120 μ l reaction volume=50 μ M final ATP concentration.

5

I. Purification of His-FAKcd(410-689)

1. Resuspend 130 g baculovirus cell paste containing the over expressed His-FAKcd410-689 recombinant protein in 3 volumes (400ml) of Buffer A.
2. Lyse cells with one pass on a microfluidizer
- 10 3. Remove cell debris by centrifugation at 4°C for 35 minutes at 14,000 rpm in a Sorval SLA-1500 rotor.
4. Transfer the supernatant to a clean tube and add 6.0 ml of Ni-NTA agarose (Qiagen)
5. Incubate the suspension with gentle rocking at 4°C for 1 hour
- 15 6. Centrifuge suspension at 700 x g in a swinging bucket rotor.
7. Discard the supernatant and resuspend the agarose beads in 20.0 ml of Buffer A
8. Transfer the beads to an XK-16 column (Amersham-Pharmacia) connected to a FPLCTM.
- 20 9. Wash the agarose-beads with 5 column volumes of Buffer A and elute off the column with a step gradient of Buffer A containing 300mM Imidazole.
10. Perform a buffer exchange of the eluted fractions into Buffer B
11. Following buffer exchange, pool the fractions and add thrombin at a 1:300 (w/w) ratio and incubated overnight at 13°C to remove the N-terminal His-tag (His-FAK410-698 → FAK410-689 (a.k.a. FAKcd)).
- 25 12. Add the reaction mixture back onto the Ni-NTA column equilibrated with Buffer A and collect the flow-through.
13. Concentrate the flow-through down to 1.7 ml and load directly onto a Superdex 200 HiLoad 16/60 prep grade column equilibrated with Buffer C. The desired protein elutes between 85 - 95 ml.
- 30 14. Aliquot the FAKcd protein and store frozen at -80°C

II. FAK activation

1. To 450 μ l of FAK(410-689) at 1.48 mg/ml (660 μ g) add the following:
30 μ l of 0.037 mg/ml (1 μ M) His-Src(249-524)
35 30 μ l of 7.5 mM ATP
12 μ l of 20 mM MgCl₂
10 μ l Mn²⁺/ATP cocktail (UpState Biotech.)

93
A

4ul of 8.7mM DTT

60ul Src Reaction Buffer (UpState Biotech.)

2. Incubate Reaction for at least 3 hours at room temperature

At time t_0 , almost all of the FAK(410-689) is singly phosphorylated. The second
5 phosphorylation is slow. At t_{120} ($t = 120$ minutes), add 10ul of 150 mM ATP.

$T_0 =$ (Start) 90% singly phosphorylated FAK(410-689) (1 PO₄)

$T_{43} =$ (43 min) 65% singly phosphorylated (1 PO₄), 35% doubly phosphorylated (2
PO₄)

$T_{90} =$ (90 min) 45% 1 PO₄, 55% 2 PO₄

10 $T_{180} =$ 15% 1 PO₄, 85% 2 PO₄

$T_{210} =$ <10% 1 PO₄, >90% 2 PO₄ desalted sample

3. Add 180 ul aliquots of the desalted material to NINTA spin column and
incubate on spin column

4. Spin at 10k rpm (microfuge), for 5 min to isolate and collect flow through
15 (Activated FAK(410-689)) and remove His-Src (captured on column)

III. FAKcd Kinase ELISA

1. Coat 96-well Nunc MaxiSorp plates with poly-glu-tyr (pGT) at 10 ug/well:
Prepare 10 ug/ml of pGT in PBS and aliquot 100 ul/well. Incubate the plates at 37°C
overnight, aspirate the supernatant, wash the plates 3 times with Wash Buffer, and flick to dry
20 before storing at 4°C.

2. Prepare compound stock solutions of 2.5 mM in 100% DMSO. The stocks
are subsequently diluted to 80X of the final concentration in 100% DMSO, and diluted 1:5 in
Kinase Phosphorylation Buffer.

3. Prepare a 75 uM working ATP solution in Kinase phosphorylation buffer. Add
25 80 ul to each well for a final ATP concentration of 50 uM.

4. Transfer 10 ul of the diluted compounds (0.5log serial dilutions) to each well
of the pGT assay plate, running each compound in triplicates on the same plate.

5. Dilute on ice, FAKcd protein to 1:1000 in Kinase Phosphorylation Buffer.
Dispense 30 ul per well.

30 6. Note: Linearity and the appropriate dilution must be pre-determined for each
batch of protein. The enzyme concentration selected should be such that quantitation of the
assay signal will be approximately 0.8-1.0 at OD450, and in the linear range of the reaction
rate.

7. Prepare both a No ATP control (noise) and a No Compound Control (Signal):

35 8. (Noise) One blank row of wells receives 10 ul of 1:5 diluted compounds in
DMSO, 80ul of Phosphorylation buffer (minus ATP), and 30 ul FAKcd solution.

9/8

9. (Sigani) Control wells receive 10 ul of 1:5 diluted DMSO (minus Compound) in Kinase phosphorylation buffer, 80 ul of 75 uM ATP, and 30 ul of 1:1000 FAKcd enzyme.

10. Incubate reaction at room temperature for 15 minutes with gentle shaking on a plate shaker.

5 11. Terminate the reaction by aspirating off the reaction mixture and washing 3 times with wash buffer.

12. Dilute phospho-tyrosine HRP-conjugated (pY20HRP) antibody to 0.250ug/ml (1:1000 of Stock) in blocking buffer. Dispense 100 ul per well, and incubate with shaking for 30min. at R.T.

10 13. Aspirate the supernatant and wash the plate 3 times with wash buffer.

14. Add 100 ul per well of room temperature TMB solution to initiate color development. Color development is terminated after approximately 15-30 sec. by the addition of 100ul of 0.09M H₂SO₄ per well.

15 15. The signal is quantitated by measurement of absorbance at 450nm on the BioRad microplate reader or a microplate reader capable of reading at OD450.

16. Inhibition of tyrosine kinase activity would result in a reduced absorbance signal. The signal is typically 0.8-1.0 OD units. The values are reported as IC_{50s}, uM concentration.

FAK Inducible cell-based ELISA: Final Protocol

20 Materials:

React-Bind Goat Anti-Rabbit Plates 96-well (Pierce Product#15135ZZ @115.00 USD)

FAKpY397 rabbit polyclonal antibody (Biosource #44824 @315.00 USD)

25 ChromePure Rabbit IgG, whole molecule (Jackson Laboratories #001-000-003 @60/25mg USD)

UBI αFAK clone 2A7 mouse monoclonal antibody (Upstate#05-182 @ 289.00 USD)

Peroxidase-conjugated AffiniPure Goat Anti-Mouse IgG (Jackson Labs #115-035-146 @95/1.5ml USD)

SuperBlock TBS (Pierce Product#37535ZZ @99 USD)

30 Bovine Serum Albumin (Sigma #A-9647 @117.95/100 g USD)

TMB Peroxidase substrate (Oncogene Research Products #CL07-100ml @40.00 USD)

Na₃VO₄ Sodium Orthovanadate (Sigma #S6508 @43.95/50g USD)

MTT substrate (Sigma # M-2128 @25.95/500mg USD)

35 Growth Media: DMEM+10%FBS, P/S, Glu, 750 ug/ml Zeocin and 50 ug/ml Hygromycin (Zeocin InVitrogen #R250-05 725 USD and Hygromycin InVitrogen #R220-05 @ 150 USD)

9/5
ao

Mifepristone InVitrogen # H110-01 @ 125 USD

CompleteTM EDTA-free Protease Inhibitor pellet Boehringer Mannheim #1873580

FAK cell-based Protocol for selectivity of kinase-dependent phosphoFAKY397

Procedure:

- 5 An Inducible FAK cell-based assay in ELISA format for the screening of chemical matter to identify tyrosine kinase specific inhibitors was developed. The cell-based assay exploits the mechanism of the GeneSwitchTM system (InVitrogen) to exogenously control the expression and phosphorylation of FAK and the kinase-dependent autophosphorylation site at residue Y397.
- 10 Inhibition of the kinase-dependent autophosphorylation at Y397 results in a reduced absorbance signal at OD450. The signal is typically 0.9 to 1.5 OD450 units with the noise falling in the range of 0.08 to 0.1 OD450 units. The values are reported as IC50s, μ M concentration.
- 15 On day 1, grow A431-FAKwt in T175 flasks. On the day prior to running the FAK cell-assay, seed A431-FAKwt cells in growth media on 96-well U-bottom plates. Allow cells to sit at 37°C, 5% CO₂ for 6 to 8 hours prior to FAK induction. Prepare Mifepristone stock solution of 10 μ M in 100 % Ethanol. The stock solution is subsequently diluted to 10 X of the final concentration in Growth Media. Transfer 10 μ l of this dilution (final concentration of 0.1 nM Mifepristone) into each well. Allow cells to sit at 37°C, 5% CO₂ overnight (12 to 16 hours). Also, prepare control wells without Mifepristone induction of FAK expression and phosphorylation.
- 20 On day 2, coat Goat Anti-Rabbit plate(s) with 3.5 μ g/ml of phosphospecific FAKpY397 polyclonal antibody prepared in SuperBlock TBS buffer, and allow plate(s) to shake on a plate shaker at room temperature for 2 hours. Optionally, control wells may be coated with 3.5 μ g/ml of control Capture antibody (Whole Rabbit IgG molecules) prepared in SuperBlock TBS. Wash off excess FAKpY397 antibody 3 times using buffer. Block Anti-FAKpY397 coated plate(s) with 200 μ l per well of 3%BSA/0.5%Tween Blocking buffer for 1 hour at room temperature on the plate shaker. While the plate(s) are blocking, prepare compound stock solutions of 5 mM in 100 % DMSO. The stock solutions are subsequently serially diluted to
- 25 100X of the final concentration in 100% DMSO. Make a 1:10 dilution using the 100X solution into growth media and transfer 10 μ l of the appropriate compound dilutions to each well containing either the FAK induced or uninduced control A431 cells for 30 minutes at 37°C, 5% CO₂. Prepare RIPA lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH7.4, 1% NP-40, 0.25% Na-deoxycholate, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM NaF, and one CompleteTM EDTA-free protease inhibitor pellet per 50 ml solution). At the end of 30 minutes compound treatment, wash off compound 3 times using TBS-T wash buffer. Lyse cells with 100 μ l/well of RIPA buffer.
- 30
- 35

9/6
a1

To the coated plate, remove blocking buffer and wash 3 times using TBS-T wash buffer. Using a 96-well automated microdispenser, transfer 100 μ l of whole cell-lysate (from step 6) to the Goat Anti-Rabbit FAKpY397 coated plate(s) to capture phosphoFAKY397 proteins. Shake at room temperature for 2 hours. Wash off unbound proteins 3 times using
5 TBS-T wash buffer. Prepare 0.5 μ g/ml (1:2000 dilution) of UBI α FAK detection antibody in 3%BSA/0.5% Tween blocking buffer. Dispense 100 μ l of UBI α FAK solution per well and shake for 30 minutes at room temperature. Wash off excess UBI α FAK antibody 3 times using TBS-T wash buffer. Prepare 0.08 μ g/ml (1:5000 dilution) of secondary Anti-Mouse Peroxidase (Anti-2MHRP) conjugated antibody. Dispense 100 μ l per well of the Anti-2MHRP
10 solution and shake for 30 minutes at room temperature. Wash off excess Anti-2MHRP antibody 3 times using TBS-T wash buffer. Add 100 μ l per well of room temperature TMB substrate solution to allow for color development. Terminate the TMB reaction with 100 μ l per well of TMB stop solution (0.09M H₂SO₄) and quantitate the signal by measurement of absorbance at 450 nm on the BioRad microplate reader.

15 **Additional FAK cell assays are hereby incorporated by reference from Pfizer Attorney Docket No. PC11699 entitled "INDUCIBLE FOCAL ADHESION KINASE CELL ASSAY".**

In a preferred embodiment, the compounds of the present invention have an in vitro activity as determined by a kinase assay, e.g., such as that described herein, of less than 500 nM. Preferably, the compounds have an IC₅₀ of less than 25 nM in the kinase assay, and
20 more preferably less than 10 nM. In a further preferred embodiment, the compounds exhibit an IC₅₀ in a FAK cell based assay, e.g., such as that described herein, of less than 1 μ M, more preferably less than 100 nM, and most preferably less than 25 nM.

Still further, the following assay(s) may be used to assess the ability of a compound of the present invention to inhibit osteoporosis and/or low bone mass, as described above.

25

(1) Effect of Test Compound on Body Weight, Body Composition and Bone Density in the Aged Intact and Ovariectomized Female Rat

This assay may be used to test the effects of a test compound in aged intact or ovariectomized (OVX) female rat model.

30

Study Protocol

Sprague-Dawley female rats are sham-operated or OVX at 18 months of age, while a group of rats is necropsied at day 0 to serve as baseline controls. One day post-surgery, the rats are treated with either vehicle or test compound. The vehicle or test compound is administered twice a week (Tuesday and Friday) by subcutaneous injection (s.c.), with the
35 test compound being administered at an average dose of 10 milligrams per kilogram of body weight per day (10 mg/kg/day).

All rats are given s.c. injection of 10 mg/kg of calcein (Sigma, St.Louis, MO) for fluorescent bone label 2 and 12 days before necropsy. On the day of necropsy, all rats under ketamine/xylazine anesthesia are weighed and undergo dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, QDR-4500/W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipped with Rat Whole Body Scan software for lean and fat body mass determination. The rats are necropsied, then autopsied and blood is obtained by cardiac puncture. The distal femoral metaphysis and femoral shafts from each rat are analyzed by peripheral quantitative computerized tomography (pQCT), and volumetric total, trabecular and cortical bone mineral content and density are determined.

Peripheral Quantitative Computerized Tomography (pQCT) Analysis: Excised femurs are scanned by a pQCT X-ray machine (Stratec XCT Research M, Norland Medical Systems, Fort Atkinson, WI.) with software version 5.40. A 1 millimeter (mm) thick cross section of the femur metaphysis is taken at 5.0 mm (proximal femoral metaphysis, a primary cancellous bone site) and 13 mm (femoral shafts, a cortical bone site) proximal from the distal end with a voxel size of 0.10 mm. Cortical bone is defined and analyzed using contour mode 2 and cortical mode 4. An outer threshold setting of 340 mg/cm³ is used to distinguish the cortical shell from soft tissue and an inner threshold of 529 mg/cm³ to distinguish cortical bone along the endocortical surface. Trabecular bone is determined using peel mode 4 with a threshold of 855 mg/cm³ to distinguish (sub)cortical from cancellous bone. An additional concentric peel of 1% of the defined cancellous bone is used to ensure that (sub)cortical bone is eliminated from the analysis. Volumetric content, density, and area are determined for both trabecular and cortical bone (Jamsa T. et al., *Bone* 23:155-161, 1998; Ke, H.Z. et al., *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:765-773, 2001).

Vaginal histology: Vaginal tissue is fixed and embedded in paraffin. Five micron sections are cut and stained with Alcian Blue staining. Histology examination of vaginal luminal epithelial thickness and mucopolysaccharide (secreted cells) is performed.

The experimental groups for the protocol are as follows:

Group I: Baseline controls

Group II: Sham + Vehicle

Group III: OVX + Vehicle

Group IV: OVX + Test Compound at 10 mg/kg/day (in Vehicle)

(2) Fracture Healing Assays

(a) Assay For Effects On Fracture Healing After Systemic Administration

Fracture Technique: Sprague-Dawley rats at 3 months of age are anesthetized with Ketamine. A 1 cm incision is made on the anteromedial aspect of the proximal part of the right tibia or femur. The following describes the tibial surgical technique. The incision is carried through to the bone, and a 1 mm hole is drilled 4 mm proximal to the distal aspect of the tibial

9/8
43

tuberosity 2 mm medial to the anterior ridge. Intramedullary nailing is performed with a 0.8 mm stainless steel tube (maximum load 36.3 N, maximum stiffness 61.8 N/mm, tested under the same conditions as the bones). No reaming of the medullary canal is performed. A standardized closed fracture is produced 2 mm above the tibiofibular junction by three-point bending using specially designed adjustable forceps with blunt jaws. To minimize soft tissue damage, care is taken not to displace the fracture. The skin is closed with monofilament nylon sutures. The operation is performed under sterile conditions. Radiographs of all fractures are taken immediately after nailing, and rats with fractures outside the specified diaphyseal area or with displaced nails are excluded. The remaining animals are divided randomly into the following groups with 10 - 12 animals per each subgroup per time point for testing the fracture healing. The first group receives daily gavage of vehicle (water : 100% Ethanol = 95 : 5) at 1 ml/rat, while the others receive daily gavage from 0.01 to 100 mg/kg/day of the compound to be tested (1 ml/rat) for 10, 20, 40 and 80 days.

At 10, 20, 40 and 80 days, 10 - 12 rats from each group are anesthetized with Ketamine and sacrificed by exsanguination. Both tibiofibular bones are removed by dissection and all soft tissue is stripped. Bones from 5 - 6 rats for each group are stored in 70% ethanol for histological analysis, and bones from another 5 - 6 rats for each group are stored in a buffered Ringer's solution (+4°C, pH 7.4) for radiographs and biomechanical testing which is performed.

Histological Analysis: The methods for histologic analysis of fractured bone have been previously published by Mosekilde and Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing In Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27, 1993). Briefly, the fracture site is sawed 8 mm to each side of the fracture line, embedded undecalcified in methymethacrylate, and cut frontals sections on a Reichert-Jung Polycut microtome in 8 µm thick. Masson-Trichrome stained mid-frontal sections (including both tibia and fibula) are used for visualization of the cellular and tissue response to fracture healing with and without treatment. Sirius red stained sections are used to demonstrate the characteristics of the callus structure and to differentiate between woven bone and lamellar bone at the fracture site. The following measurements are performed: (1) fracture gap - measured as the shortest distance between the cortical bone ends in the fracture, (2) callus length and callus diameter, (3) total bone volume area of callus, (4) bony tissue per tissue area inside the callus area, (5) fibrous tissue in the callus, and (6) cartilage area in the callus.

Biomechanical Analysis: The methods for biomechanical analysis have been previously published by Bak and Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45:292-297, 1989). Briefly, radiographs of all fractures are taken prior to the biomechanical test. The mechanical properties of the healing fractures are analyzed by

a destructive three- or four-point bending procedure. Maximum load, stiffness, energy at maximum load, deflection at maximum load, and maximum stress are determined.

(b) Assay for Effects on Fracture Healing After Local Administration

5 Fracture Technique: Female or male beagle dogs at approximately 2 years of age are used under anesthesia in the study. Transverse radial fractures are produced by slow continuous loading in three-point bending as described by Lenehan et al. (Lenehan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing In Dogs. J Orthop Res 3:499-507; 1985). A wire is pulled through the fracture site to ensure complete
10 anatomical disruption of the bone. Thereafter, local delivery of prostaglandin agonists to the fracture site is achieved by slow release of compound delivered by slow release pellets or by administration of the compounds in a suitable formulation such as a paste gel solution or suspension for 10, 15, or 20 weeks.

15 Histological Analysis: The methods for histologic analysis of fractured bone have been previously published by Peter et al. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodelling in dogs. J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996) and Mosekilde and Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing In Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27, 1993). Briefly, after sacrifice, the fracture site is sawed 3 cm to each side of the fracture line,
20 embedded undecalcified in methymethacrylate, and cut on a Reichert-Jung Polycut microtome in 8 µm thick of frontal sections. Masson-Trichrome stained mid-frontal sections (including both tibia and fibula) are used for visualization of the cellular and tissue response to fracture healing with and without treatment. Sirius red stained sections are used to demonstrate the characteristics of the callus structure and to differentiate between woven
25 bone and lamellar bone at the fracture site. The following measurements are performed: (1) fracture gap - measured as the shortest distance between the cortical bone ends in the fracture, (2) callus length and callus diameter, (3) total bone volume area of callus, (4) bony tissue per tissue area inside the callus area, (5) fibrous tissue in the callus, (6) cartilage area in the callus.

30 Biomechanical Analysis: The methods for biomechanical analysis have been previously published by Bak and Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing In Rats. Calcif Tissue Int 45:292-297, 1989) and Peter et al. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs. J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996). Briefly,
35 radiographs of all fractures are taken prior to the biomechanical test. The mechanical properties of the healing fractures are analyzed by a destructive three- or four-point bending

10/6
5

procedures. Maximum load, stiffness, energy at maximum load, deflection at maximum load, and maximum stress are determined.

Administration of the compounds of the present invention (hereinafter the "active compound(s)") can be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration, the disposition of the compound and the discretion of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to about 7 g/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compound may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumour substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as *N*-(5-[*N*-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-8-ylmethyl)-*N*-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex[®] (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex[®] (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide). Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. The pharmaceutical composition will include a conventional pharmaceutical

181
ab

carrier or excipient and a compound according to the invention as an active ingredient. In addition, it may include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials, therefor, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration the active compound therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples molecules with a single chiral center, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture of diastereomers. Single enantiomers/diastereomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

Where HPLC chromatography is referred to in the preparations and examples below, the general conditions used, unless otherwise indicated, are as follows. The column used is a ZORBAX™ RXC18 column (manufactured by Hewlett Packard) of 150 mm distance and 4.6 mm interior diameter. The samples are run on a Hewlett Packard-1100 system. A gradient solvent method is used running 100 percent ammonium acetate / acetic acid buffer (0.2 M) to 100 percent acetonitrile over 10 minutes. The system then proceeds on a wash cycle with

10/2
ax

100 percent acetonitrile for 1.5 minutes and then 100 percent buffer solution for 3 minutes. The flow rate over this period is a constant 3 mL / minute.

Examples

5 General Methods:

Preparation of 5-nitro-oxindole:

To a solution of oxindole (26 g) in 100 mL of concentrated sulfuric acid at -15°C was added fuming nitric acid (8.4 mL) dropwise. Careful attention was paid to maintain the reaction temperature at -15°C . After the addition was complete, the reaction was stirred for 30 minutes and then poured into ice water. A yellow precipitate was formed which was isolated by filtration to provide 34 grams (98%) of 5-nitro oxindole.

Preparation of 5-amino-oxindole (2):

To a solution of 5-nitro-oxindole (25 g) in 120 mL of dimethylacetamide in a Parr bottle was added 10% Pd/C (0.5 g). The mixture was hydrogenated (40 psi H_2) for 16 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was diluted with ether (2L) to provide 5-amino-oxindole (10.5 g; 50%).

Preparation of 2,4-dichloro-5-trifluoromethylpyrimidine (3):

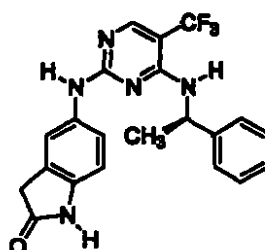
5-Trifluoromethyluracil (250g, 1.39 mol) and phosphorous oxychloride (655 mL, 6.94 mol, 5 equiv) were charged to a 3L 4-neck flask equipped with overhead stirrer, a reflux condenser, an addition funnel and an internal thermocouple. The contents were maintained under a nitrogen atmosphere as concentrated phosphoric acid (85 wt%, 9.5 mL, 0.1 equiv) was added in one portion to the slurry, resulting in a moderate exotherm. Diisopropylethylamine (245 mL, 1.39 mol, 1 equiv) was then added dropwise over 15 minutes at such a rate that the internal temperature of the reaction reached $85-90^{\circ}\text{C}$ by the end of the addition. By the end of the amine addition the reaction mixture was a homogenous light-orange solution. Heating was initiated and the orange solution was maintained at 100°C for 20 hours, at which time HPLC analysis of the reaction mixture indicated that the starting material was consumed. External heating was removed and the contents of the flask were cooled to 40°C and then added dropwise to a cooled mixture of 3N HCl (5 L, 10 equiv) and diethyl ether (2L) keeping the temperature of the quench pot between 10 and 15°C . The layers were separated, and the aqueous layer was extracted once with ether (1L). The combined organic layers were combined, washed with water until the washes were neutral (5 $\times$ 1.5L washes), dried with MgSO_4 and concentrated to provide 288g (95% yield) of a light yellow-orange oil of 96% purity (HPLC). This material can be further purified by distillation (bp 109°C at 79 mmHg).

Preparation of 5-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one (4):

To a solution of 5-trifluoromethyl-2,4-dichloropyrimidine (214.8 g; 0.921 mol) in 1:1 DCE/t-BuOH (1.240 L) was added Zinc chloride 1M solution in ether (1 eq; 0.921 L). After 0.5 hour, 5-amino-oxindole (124 g; 0.837 mol) was added followed by triethylamine (129.4 ml; 0.921 mol) keeping temperature at 25°C. The reaction was allowed to stir at room temperature overnight, then was concentrated and the product triturated from methanol as a yellow solid (224.3 g; 82%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.29 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz), 7.51 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 177.0, 161.3, 158.7 (br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7 (q, J = 268 Hz), 121.0, 118.7, 111.2 (q, J = 32 Hz), 109.6, 36.7; HPLC ret. time: 5.759 min. LRMS (M⁺) 329.1, 331.1.

Example 1

5-[4-(R-1-Phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one



15

To a solution of 1:1 DCE/t-BuOH alcohol (1:1 ratio, 4 mL) and 5-(4-Chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.15 g; 0.456 mmole) was added (R)(+) alpha phenethyl amine (0.071 mL; 0.547 mmole) and diisopropyl ethyl amine (0.081 mL, 0.456 mmole). The resultant solution was stirred under nitrogen and heated to 80°C for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with ~10 mL of a 1:1 mixture of dichloromethane and methanol followed by the addition of 0.5 g of MP-carbonate. The resultant mixture was stirred, filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (97:2.8:0.3 ratio of chloroform/methanol/concentrated ammonium hydroxide). The desired title compounds was obtained as a white solid (0.021 g; 11%). HPLC ret. time: 6.46 min. LRMS (M⁺) 413.4

25

The following compounds of the invention were prepared by heating chloropyrimidine (4) with an appropriate amine as in Example 1. Amines used in these reactions were either obtained commercially and used as received or alternatively they were prepared by common synthetic methods for amines known to those skilled in the art. Unless otherwise noted, compounds having chiral centers were prepared as racemic mixtures.

30

109
09

Table 1. Compounds Prepared by the Method of Example 1:

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
N-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzenesulfonamide	6.46	597.5
3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-benzenesulfonamide	4.67	479.1
5-{4-[3-(Trifluoro-methanesulfonyl)-benzylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.35	532.1
5-{4-[(Piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	3.74	407.3
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.21	485.2
N-{3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	5.22	493.3
3-Oxo-3-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-piperidin-1-yl}-propionitrile	4.92	474.3
5-{4-[3-(1,1-Dioxo-1N ⁶ -isothiazolidin-2-yl)-propylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	4.89	471.1
5-{4-(2-Methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.53	380.3
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.17	485.3
N-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide	4.38	431.2
N-{4-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyl}-methanesulfonamide	4.78	459.3
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.22	485.3
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide	4.81	445.1
Methanesulfonic acid 3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl ester	5.67	494.1
N-{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide	4.58	445.1

105
100

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.87	487.2
N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.29	511.1
5-{4-[(5-Oxo-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.12	423.3
N-(4-Methoxy-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.38	523.2
N-(4-Methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.30	507.2
5-{4-(3-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.14	492.2
5-{4-[(4-Trifluoroacetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.64	505.1
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-azetidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.78	457.2
N-Methyl-N-(4-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	6.66	521.3
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.97	471.2
N-Methyl-N-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-methanesulfonamide	5.02	459.2
5-{4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.71	499.4
5-{4-[(4-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.88	479.1
{2,2-Dimethyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester	7.01	495.0
5-{4-(3-Isopropoxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.27	410.4
5-{4-[(1-Methyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.71	421.0
5-{4-[(Tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.16	408.3

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-[4-(2-Ethyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.95	394.3
5-[4-[(Tetrahydro-furan-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.30	394.3
5-[4-[(Tetrahydro-furan-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.30	394.3
5-[4-[(5-Methyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.98	404.2
5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.08	471.3
5-[4-[(Adamantan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.89	458.3
5-[4-[(Adamantan-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.20	473.3
5-[4-(2-Methoxy-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.87	396.3
5-[4-[(endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.74	416.3
(3-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-benzyl)-phosphonic acid dimethyl ester	5.03	522.2
5-[4-(3-Methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.87	380.2
5-[4-[(2-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.66	422.2
N-(4-Methoxy-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.69	537.2
5-[4-[(4-Ethanesulfonyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.11	501.3
5-[4-[[4-(Propane-2-sulfonyl)-morpholin-2-ylmethyl]-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.35	515.2
5-[4-[(4-Acetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.43	451.2
5-[4-[(4-Propionyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.74	465.2

107
102

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[(4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.43	493.2
2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid methyl ester	5.04	487.2
5-{4-[(4-Methoxyacetyl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.44	481.2
5-{4-(3-Ethanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.36	492.3
5-{4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.84	487.3
5-{4-[(4-Methanesulfonyl-morpholin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.86	487.3
5-{4-[(Pyrimidin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.53	402.3
5-{4-[(Pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.42	402.1
N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.55	523.3
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.17	485.3
5-{4-[(4-Isobutyryl-morpholin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.03	479.2
5-{4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.00	408.2
5-{4-(1,2-Dimethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.65	380.3
5-{4-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.57	382.3
5-{4-[2-(1,1-Dioxo-1D ⁸ -isothiazolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.59	457.3
5-{4-(3-Methylamino-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.47	381.3
5-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.62	401.3

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-[4-[(6-Methanesulfonyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.89	479.3
5-[4-[3-(1,1-Dioxo-1,6-Isothiazolidin-2-yl)-benzylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.45	519.2
5-[4-(1R-Phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.42	414.4
5-[4-Isopropylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.84	352.2
5-(4R-sec-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	6.22	366.2
5-(4S-sec-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	6.23	366.2
5-[4-(2-Methylamino-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	3.29	367.3
5-[4-(1S-Phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.42	414.3
5-[4-[(2-Methanesulfonylmethyl-thiazol-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.72	499.3
5-[4-Propylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.91	352.2
5-[4-(2-Hydroxy-1-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.49	366.2
5-[4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.85	382.2
5-[4-[(5-Methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.55	479.4
5-[4-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.49	401.2
5-[4-(1,3-Dimethyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.99	394.3
N-Isopropyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide	5.12	487.3
5-[4-(1S-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.23	396.3
N-Cyclohexyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methanesulfonamide	6.24	527.2
5-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	440.4	7.17

100
104

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.07	471.2
5-{4-[(3-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.18	420.4
5-{4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.95	471.2
5-{4-(2-Hydroxy-1S-phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.28	430.3
5-{4-(2-Hydroxy-1S-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.49	368.3
5-{4-(1R-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.85	382.2
5-{4-(1-Pyrimidin-4-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.84	416.3
5-{4-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1-thiophen-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.67	426.3
5-{4-[(1H-Imidazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.27	390.3
5-{4-(2-Piperidin-2-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.79	421.4
5-{4-(Isobutyl-methyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.82	380.3
N-Methyl-N-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	5.49	507.4
N-Ethyl-N-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	5.67	521.3
5-{4-(2-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.47	478.2
N-Isopropyl-N-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	5.81	535.3
5-{4-[(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.79	484.3
5-{4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.17	485.3

110
105

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-[4-[2R-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.70	499.4
5-[4-[2S-(1-Methanesulfonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.70	499.4
5-[4-(3-Methylsulfanyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.83	398.2
5-[4-(1S-Hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.02	428.2
5-[4-(2-Hydroxy-1R-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.49	368.3
5-[4-(1R-Hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.23	396.4
N-Ethyl-N-[3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-methanesulfonamide	5.31	473.3
5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-3R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.94	471.4
5-[4-(1S-Hydroxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.86	382.3
5-[4-(3,5-Dinitro-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.04	490.1
N-(2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl-methanesulfonamide	5.84	493.1
N-Isopropyl-N-[2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-methanesulfonamide	5.37	473.3
5-[4-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.29	430.3
5-[4-(1R-Hydroxymethyl-3-methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.59	410.4
5-[4-(1S-Hydroxymethyl-3-methyl-butylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.59	410.4
5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-2S-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.16	485.3
5-[4-[(1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2R-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.08	471.3

141
106

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-[4-(Methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.37	415.3
5-[4-[(3-Methanesulfonyl-benzyl)-methyl-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.66	492.3
N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.63	507.3
5-[4-(Methyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.25	415.4
5-[4-[(1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.69	499.4
5-[4-(Methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.12	415.3
5-[4-Cyclopentylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.47	378.3
5-[4-(2,6-Dimethoxy-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.78	460.3
5-[4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.99	418.3
5-[4-(2-Imidazol-1-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	3.58	404.2
5-[4-[(Pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.95	401.4
5-[5-Trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-benzylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.57	468.2
5-[4-[(3-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.07	415.3
5-[4-(3-Methanesulfonyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.16	478.2
5-[4-[2-(1-Acetyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.22	463.4
5-[4-[2-(1-Propionyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.65	477.4
5-[4-[2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.86	489.4

1/2
102

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[2-(1-Isobutyryl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.07	491.3
5-{4-[2-(1-Butyryl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.99	491.4
5-{4-[2-(1-Methoxyacetyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.19	493.4
5-{4-[2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.31	503.4
N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-acetamide	4.47	423.3
N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-propanamide	4.89	437.45
Cyclopropanecarboxylic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	5.07	449.3
N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-isobutyramide	5.24	451.3
N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-butyramide	5.25	451.4
2-Methoxy-N-methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-acetamide	4.47	453.3
Cyclobutanecarboxylic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	5.48	463.4
2,2,N-Trimethyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-propanamide	5.80	465.3
2,N-Dimethyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-butyramide	5.55	465.3
N-Methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-benzamide	5.38	465.3
Isoxazole-5-carboxylic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	4.91	476.2
Morpholine-4-carboxylic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	4.78	494.3
Ethanesulfonic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	5.29	473.3

1/3
108

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
Propane-1-sulfonic acid methyl-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide	5.71	487.3
1,1,3-Trimethyl-3-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-sulfonylurea	5.53	488.3
2,2,2-Trifluoro-N-methyl-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-acetamide	5.80	477.2
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamide	4.23	409.2
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-propionamide	4.61	423.2
Cyclopropanecarboxylic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	4.77	435.2
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-isobutyramide	4.94	437.2
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-butyramide	4.95	437.2
2-Methoxy-N-methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamide	4.21	439.2
Cyclobutanecarboxylic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	5.17	449.3
2,2,N-Trimethyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-propionamide	5.57	451.4
2,N-Dimethyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-butyramide	5.28	451.4
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-benzamide	4.80	471.3
Isoxazole-5-carboxylic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	4.51	462.3
Morpholine-4-carboxylic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	4.41	480.3
N-Methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide	4.77	445.1
Ethanesulfonic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	5.03	459.2

11/1
109

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
Propane-1-sulfonic acid methyl-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide	5.44	473.3
1,1,3-Trimethyl-3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-sulfonylurea	5.49	474.2
2,2,2-Trifluoro-N-methyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamide	5.49	483.2
5-[4-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.05	354.3
5-[4-(Cyclopropylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.41	350.3
5-[4-(Cyclobutylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.01	364.3
5-[4-(1,4-Dimethyl-pentylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.45	408.4
5-[4-(3-Imidazol-1-yl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	3.77	418.3
5-[4-(2-Phenoxy-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.34	430.3
5-[4-(1-Cyclohexyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.61	420.4
5-[4-(1-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.64	410.4
5-[4-(1-Methoxymethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.96	396.3
5-[4-(Indan-2-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	6.78	426.4
5-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.16	440.3
5-[4-(Cycloheptylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.21	406.3
5-[4-{2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethylamino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.04	422.3
4-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyric acid ethyl ester	5.65	424.2
5-[4-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	3.72	384.2
5-[4-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.09	396.3

1/5
1/10

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-[4-[(Isochroman-1-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.36	456.3
5-[4-(4-Hydroxy-1,1-dioxo-tetrahydro-1H-thiophen-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	4.42	442.2
5-[4-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.58	382.3
5-[4-(trans-4-Methylsulfanyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.37	426.3
5-[4-(trans-2-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-cyclopentylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.32	468.3
5-[4-(Indan-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.86	426.3
5-[4-[2-(2-Hydroxy-ethylsulfanyl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	4.66	414.3
5-[4-[2-(Pyridin-3-ylloxy)-propylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.20	445.3
5-[4-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.00	429.3
5-[4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.01	458.2
5-[4-[(1-Methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	4.80	404.3
5-[4-[(4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.93	461.2
5-[4-(1-Phenyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	5.24	495.2
5-(4-Isobutylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.12	366.4
5-[4-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.41	450.4
2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propionic acid methyl ester	5.26	396.3
5-(4-Cyclohexylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-Indol-2-one	6.82	392.3
5-[4-(3-Hydroxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-Indol-2-one	4.24	368.3

11/6
m

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[2-(4-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.54	418.3
5-{4-(Tetrahydro-furan-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.89	380.3
5-{4-(Dicyclopropylmethyl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.59	404.3
5-{4-[2-(5-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.00	419.3
5-{4-(2-Ethylsulfanyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.99	398.3
5-{4-(2-Phenoxy-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.57	444.2
5-{4-[(1-Ethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.57	435.2
5-{4-[(1-(2-Methoxy-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.44	465.2
5-{4-(Benzhydryl-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	7.26	476.2
5-{4-[2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.90	418.3
5-{4-[(4-Methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	3.40	404.2
5-{4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.00	430.2
5-{4-[2-(4-Methyl-thiazol-5-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.18	435.2
5-{4-[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.39	454.2
5-{4-[(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.25	406.3
5-{4-[(5-Phenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.92	467.3
5-{4-[(1H-Indol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.10	439.3

Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	MS Data (M+H)
5-{4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.77	418.3
5-{4-[(Benzothiazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.77	457.2
5-{4-[(3-Methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.02	405.3
5-{4-[(4-Methyl-thiazol-2-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.12	421.2
5-{4-[1-(4-Methyl-thiazol-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.82	435.2
5-{5-Trifluoromethyl-4-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.95	432.2
5-{4-[1-(2-Methyl-thiazol-4-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.69	435.3
5-{4-[(3-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.03	460.3
5-{4-[1-(5-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.20	419.3
5-{4-[1-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.02	432.3
5-{4-[2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	4.85	432.4
5-{4-[2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.17	444.4
5-{4-[2-(4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.88	484.4
5-{4-(2-Thiazol-4-yl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.18	421.3
5-{4-Dimethylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.60	338.3
5-{4-[(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.17	485.4
5-{4-(Indan-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	6.85	426.3

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
N-Methyl-N-{3-[[[(methyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-amino]]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	6.08	521.3
N-Methyl-N-{4-methyl-3-[[[(methyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-amino]]-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide	6.24	535.8
N-(5-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	6.23	507.2
N-(3-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	6.28	507.2
N-(4-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	6.12	507.3
N-(2-Methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.71	507.3
5-[4-(3-Methanesulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.42	430.4
N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.95	521.2
N-(3-Methanesulfonylamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	4.85	586.2
N-Methyl-N-(4-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.87	521.3
N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.86	521.3
N-Methyl-N-(3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	5.97	521.3
5-[4-(((1S,2R)-2-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.56	422.3
5-[4-((1R,2S)-2-Hydroxy-indan-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.66	442.4
5-[4-((S)-1-Hydroxymethyl-2-phenylethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.54	444.3

119
11A

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
N-(3-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-5-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.36	614.2
5-[4-[(1-Hydroxy-cyclopentylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.2	408.2
N-Methyl-N-(3-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.26	508.2
N-(3-Fluoro-2-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.88	525.2
5-[4-[2-((S)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.32	485.4
5-[4-[(1-Hydroxy-cyclobutylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.91	384.3
5-[4-[2-((R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.32	485.4
N-(2-Fluoro-6-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.92	525.2
N-(4-Fluoro-2-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.78	525.3
N-Methyl-N-(4-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.17	508.1
N-(2,2-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.7	487.3
N-Methyl-N-(6-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.81	508.2
N-(2,4-Difluoro-6-[(2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide	5.88	543.2
5-[4-((R)-1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.24	471.3
N-Methyl-N-(6-methyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.58	522.2

120
178

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
N-Methyl-N-(5-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide	4.79	508.2
5-[4-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.26	471.2
5-[4-[Methyl-(R)-1-phenyl-ethyl-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	7.23	428.3
5-(4-Benzylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	6.05	400.3
N-(4,6-Dimethyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide	6.1	536.3
5-(4-tert-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	6.49	366.2
5-[4-((1R,5S,6S)-3-Methanesulfonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	4.99	469.3
N-Methyl-N-(3-methyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyl)-methanesulfonamide	5.7	487.2
N-(6-Methyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.27	508.2
5-[4-([2-(2-Methanesulfonyl-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	4.79	479
2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid amide	4.19	417.1
N-(3-(Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino)-propyl)-methanesulfonamide	5.07	459.3
N-(2-[Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino]-ethyl)-methanesulfonamide	4.89	445.3
5-[4-(2-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one	5.38	492.3
2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid dimethylamide	5.09	445.2
N-Methyl-N-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide	5.49	509.2
Ethanesulfonic acid methyl-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	5.96	521.3

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
Ethanesulfonic acid (2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	6.23	507.2
N-Ethyl-N-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.54	522.2
N-(1,1-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide	5.18	473.1
N-(5,6-Dimethyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide	6.31	537.1
5-{4-[(R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-ylmethyl]-amino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	4.62	487.2
Propane-1-sulfonic acid (2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	6.6	521.2
5-{4-[2-((R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	4.99	501.1
Ethanesulfonic acid methyl-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyridin-2-yl)-amide	5.84	522.2
Trifluoro-N-methyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide	6.42	513.3
Cyclopropanesulfonic acid methyl-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-amide	5.5	485.3
N-Ethyl-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide	5.94	521.2
Ethanesulfonic acid methyl-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide		
Ethanesulfonic acid ethyl-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	6.22	535
Ethanesulfonic acid ethyl-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	6.55	549
N-Ethyl-N-(5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-methanesulfonamide	6.27	535.1
Ethanesulfonic acid (5-methyl-2-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-phenyl)-amide	6.59	521.1

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
Ethanesulfonic acid (3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide	6.7	521.3
Ethanesulfonic acid methyl-(3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide	6.33	535.2
2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid methylamide	4.8	431.1
Ethanesulfonic acid {3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-amide	4.87	459.1
C-Methanesulfonyl-N-{3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-methanesulfonamide	4.84	523
Ethanesulfonic acid {2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-amide	4.65	445.2
C-Methanesulfonyl-N-{2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-methanesulfonamide	4.62	509
N-Methyl-N-(4-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.63	522.1
5-(4-[[1-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one	6.04	503.1
2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonic acid {3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-amide	5.56	513.2
N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide	5.21	509.3
N-Cyclopropyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide	6.01	533.3
N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide	4.95	509.2
N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide	5.3	509.4
N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide	5.54	508.3
N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide	5.55	508.4

Name	HPLC Ret Time (min)	LRMS (MH+)
N-Cyclopropyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide	5.6	534.1
N-Methyl-N-(6-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide	5.93	523.4
5-{4-[(2-Methanesulfonylmethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-1,3-dihydro-indol-2-one	5.4	493.2
N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide	4.77	508.2

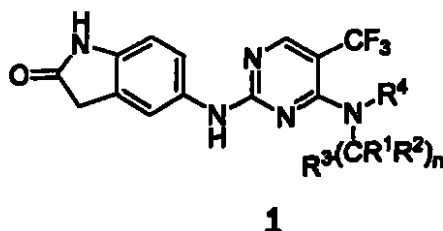
* * *

5 The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and the accompanying figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

10 All patents, applications, publications, test methods, literature, and other materials cited herein are hereby incorporated herein by reference in their entireties.

CLAIMS

1. A compound of the formula 1



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, wherein n is an integer from 1 to 3;

each R¹ is a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, -O(C₂-C₉)heterocyclyl, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷; wherein said R¹ substituents, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, -O(C₂-C₉)heterocyclyl, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ and -CONR⁵R⁶;

each R² is a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², and -CONR⁵R⁶; wherein said R² substituents, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², and -CONR⁵R⁶, are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl R² moieties may be optionally substituted by one to three R¹² groups;

R¹ and R² may be taken together with the atom(s) to which they are attached to form a cyclic group, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl or -(C₂-C₉)heterocyclyl, wherein said cyclic group is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -C=N-OH, -C=N-O((C₁-C₆)alkyl), -NR⁵R⁶, -OR¹², -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₉)heterocyclyl, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷, wherein said -(C₂-C₆)alkenyl and -(C₂-C₆)alkynyl moieties of said cyclic group may be optionally substituted by one to three R¹²

groups, and said cyclic group is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$;

R^3 is a substituent selected from the group consisting of:

- (a) hydrogen;
- 5 (b) $-(C_6-C_{10})$ aryl or $-(C_1-C_6)$ heteroaryl, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl- $P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_2-C_6) heterocyclyl, $-(C_1-C_6)$ heteroaryl, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_6)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_6-C_{10})$ aryl or $-(C_1-C_6)$ heteroaryl are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$;
- 10 (c) $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ heterocyclyl, and, $-(C_1-C_6)alkyl-(C_2-C_6)heterocyclyl$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkyl-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(C_6-C_{10})aryl$, $-(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(C_1-C_6)heteroaryl$, $-NR^5R^6$, $-NSO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_3-C_6)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_6)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_6)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_6)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_6)alkyl-O(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-SO_2N((C_1-C_6)alkyl)((C_3-C_6)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_6)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(C_2-$
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

126
127

C₆)heterocyclyl, and -(C₁-C₆)alkyl-(C₂-C₆) heterocyclyl are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- and -NR¹²;

- (d) -(C₁-C₆)alkyl optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂, -(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(C₆-C₁₀)aryl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -(C₁-C₆)heteroaryl, -NR⁵R⁶, -NHSO₂(C₁-C₆)alkyl, -NHSO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, -N((C₁-C₆)alkyl)(SO₂-C₁-C₆)alkyl, -N((C₁-C₆)alkyl)(SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl), -N((C₃-C₆)cycloalkyl)(SO₂-C₁-C₆)alkyl, -N((C₃-C₆)cycloalkyl)(SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl), -O(C₁-C₆)alkyl, -O-SO₂(C₁-C₆)alkyl, -O-SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl, -(CO)CF₃, -(CO)(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)(C₂-C₆)heterocyclyl, -(CO)(C₁-C₆)heteroaryl, -(CO)O(C₁-C₆)alkyl, -(CO)O(C₃-C₁₀)cycloalkyl, -(CO)O(C₆-C₁₀)aryl, -(CO)O(C₂-C₆)heterocyclyl, -(CO)O(C₁-C₆)heteroaryl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl-O(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₃-C₆)cycloalkyl, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NH(C₃-C₆)cycloalkyl, -SO₂N((C₁-C₆)alkyl)₂, -SO₂N((C₁-C₆)alkyl)(C₃-C₆)cycloalkyl, -SO₂N((C₃-C₆)cycloalkyl)₂ and -SO₂NR⁵R⁶, wherein said -(C₁-C₆)alkyl is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- and -NR¹²;

- and wherein each R² (b)-(d) substituent, moiety, or element is optionally substituted by one to three radicals independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkenyl, -(C₂-C₆)alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -(C₆-C₁₀)aryl, -(C₁-C₆)heteroaryl, -O(C₁-C₆)alkyl, -O(C₃-C₇)cycloalkyl, -O(C₂-C₆)heterocyclyl, -C=N-OH, -C=N-O(C₁-C₆)alkyl, -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -NR¹²CONR⁵R⁶, and -NR¹²SO₂R⁷;

- R⁴ is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, and -(C₂-C₆)heterocyclyl; wherein said -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, and -(C₂-C₆)heterocyclyl R⁴ substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -(C₁-C₆)alkyl, -CN, -NR⁵R⁶, -OR⁵, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -CO₂R¹², -SO₂NR⁵R⁶, -NR¹²SO₂R⁷, -SO₂R⁷ and -CONR⁵R⁶; wherein R⁵ and R⁶ of said -CONR⁵R⁶ group may be taken together with the atoms to which they are attached to form a -(C₂-C₆)heterocyclyl;

- R⁵ and R⁶ are each substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -(C₆-C₁₀)aryl, -(C₁-C₆)heteroaryl, -COR¹² and -SO₂R¹²; wherein said -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl, -(C₂-C₆)heterocyclyl, -(C₆-C₁₀)aryl, -(C₁-C₆)heteroaryl, -COR¹² and -SO₂R¹² R⁶ or R⁵ substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group

consisting of hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl})_2$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^8$, $\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^7$, and $-\text{CONR}^7\text{R}^8$; wherein R^7 and R^8 of said $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ group may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$;

R^5 and R^6 may be taken together with the atom(s) to which they are attached to form a $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, wherein said $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$ group is optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^{12}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^7\text{R}^8$, and $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, wherein said $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$ and $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$ moieties of said $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$ group may be optionally substituted by one to three R^7 groups, and said $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$ group is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(\text{C}=\text{O})$, $-\text{SO}_2$, $-\text{S}$, $-\text{O}$, $-\text{N}$, $-\text{NH}$ and $-\text{NR}^{12}$;

R^7 is a substituent selected from the group consisting of $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$; wherein said $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$ R^7 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NR}^{12}$, and $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R^8 is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$; wherein said $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$ R^8 substituents are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^9$, $-\text{NR}^9$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{10}$, and $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$; wherein R^{10} and R^{11} of $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$;

R^9 and R^{10} are each $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R^{11} is hydrogen or $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; and

R^{12} is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$; wherein said $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$ R^{12}

128
123

substituent is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{NH}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl})_2$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl})_2$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^7$, and $-\text{CONR}^7\text{R}^8$; wherein R^7 and R^8 of said $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ group may be taken together with the atoms to which they are attached to form a $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$.

2. A compound according to claim 1 wherein R^3 is hydrogen.

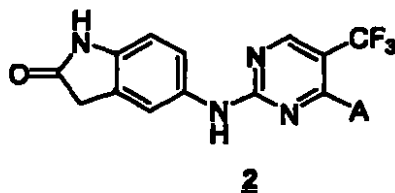
10 3. A compound according to claim 1 wherein R^3 is selected from the group consisting of $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$ and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{CO})\text{CF}_3$, $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})_2$ and $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, wherein said $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$ or $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$ are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}-$, $-\text{NH}-$ and $-\text{NR}^{12}$.

25 4. A compound according to claim 1 wherein R^3 is selected from the group consisting of $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, and $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{CO})\text{CF}_3$, $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{heterocyclyl}$, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{heteroaryl}$, $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})(\text{C}_3-$

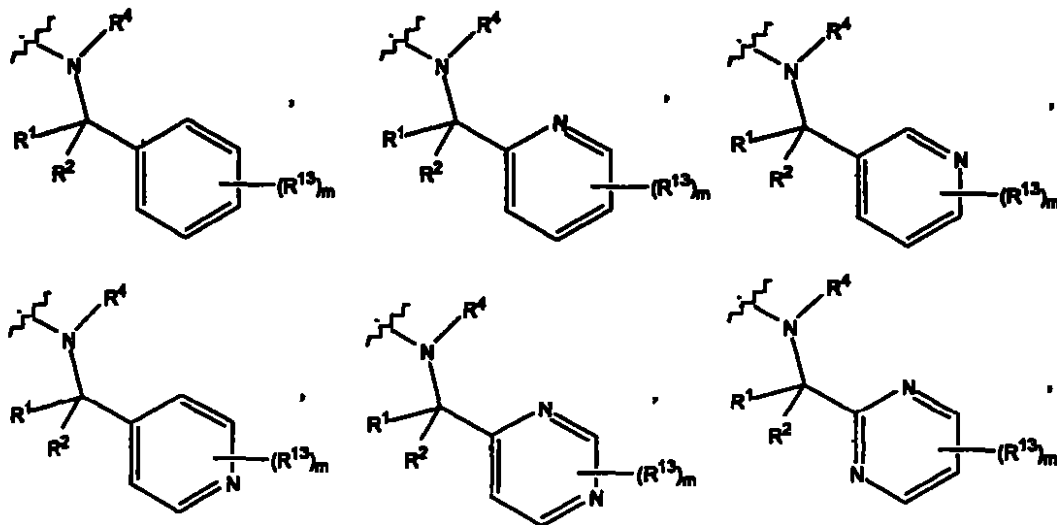
C_8)cycloalkyl), $-SO_2N((C_3-C_8)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(C_2-C_8)heterocyclyl$, and $-(C_1-C_8)alkyl-(C_2-C_8)heterocyclyl$ are optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$.

5. A compound according to claim 1 wherein R^3 is $-(C_1-C_8)alkyl$ optionally substituted by one to three moieties selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-(C_1-C_8)alkyl$, $-(C_1-C_8)alkyl-P(O)(O(C_1-C_8)alkyl)_2$, $-(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_2-C_8)heterocyclyl$, $-(C_1-C_8)heteroaryl$, $-NR^5R^6$, $-NHSO_2(C_1-C_8)alkyl$, $-NHSO_2(C_3-C_8)cycloalkyl$, $-N((C_1-C_8)alkyl)(SO_2C_1-C_8)alkyl$, $-N((C_1-C_8)alkyl)(SO_2(C_3-C_8)cycloalkyl)$, $-N((C_3-C_8)cycloalkyl)(SO_2C_1-C_8)alkyl$, $-N((C_3-C_8)cycloalkyl)(SO_2(C_3-C_8)cycloalkyl)$, $-O(C_1-C_8)alkyl$, $-O-SO_2(C_1-C_8)alkyl$, $-O-SO_2(C_3-C_8)cycloalkyl$, $-(CO)(C_1-C_8)alkyl$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)(C_2-C_8)heterocyclyl$, $-(CO)(C_1-C_8)heteroaryl$, $-(CO)O(C_1-C_8)alkyl$, $-(CO)O(C_3-C_{10})cycloalkyl$, $-(CO)O(C_6-C_{10})aryl$, $-(CO)O(C_2-C_8)heterocyclyl$, $-(CO)O(C_1-C_8)heteroaryl$, $-(CO)(C_1-C_8)alkyl-O(C_1-C_8)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_8)alkyl$, $-SO_2(C_3-C_8)cycloalkyl$, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_8)alkyl$, $-SO_2NH(C_3-C_8)cycloalkyl$, $-SO_2N((C_1-C_8)alkyl)_2$, $SO_2N((C_1-C_8)alkyl)((C_3-C_8)cycloalkyl)$, $-SO_2N((C_3-C_8)cycloalkyl)_2$ and $-SO_2NR^5R^6$, wherein said $-(C_1-C_8)alkyl$ is optionally interrupted by one to three elements selected from the group consisting of $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ and $-NR^{12}$.

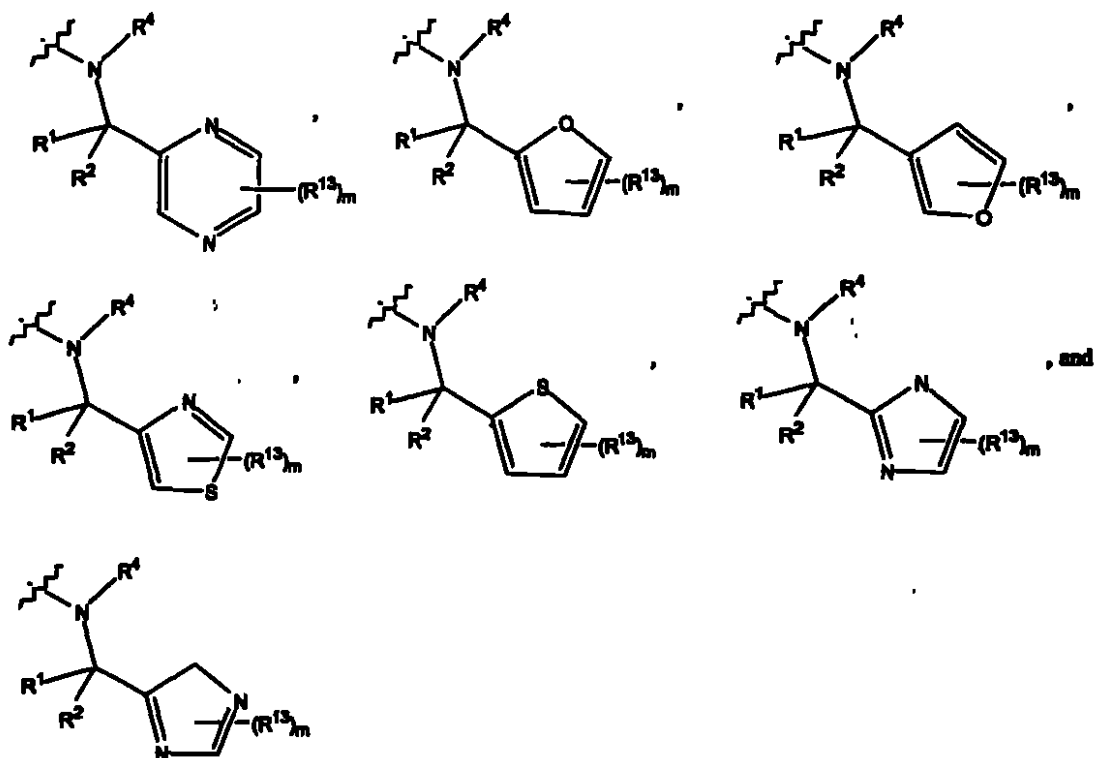
6. A compound according to any one of the preceding claims of the formula 2



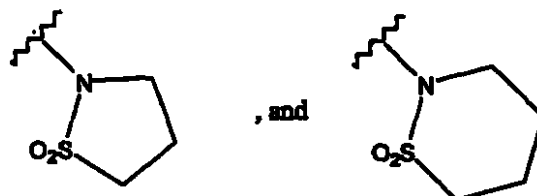
wherein A is selected from the group consisting of:



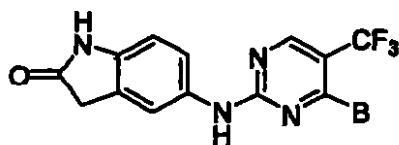
13G
123



wherein m is an integer from 0 to 3 and R^{13} is a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -aryl, (C_1-C_6) -heteroaryl, (C_2-C_6) -heterocyclyl, $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, $O-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, $SO_2-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $NHSO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)$ -alkyl) $(SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl)), $N((C_3-C_7)$ -cycloalkyl) $(SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl)), $N((C_3-C_7)$ -cycloalkyl) $(SO_2-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl)), $OSO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , $SO_2NH-(C_1-C_6)$ -alkyl, $SO_2NH-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $SO_2NR^6R^6$, $SO_2N((C_1-C_6)$ -alkyl) $_2$, CF_3 , $CO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CO-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $COCF_3$, $CO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl,



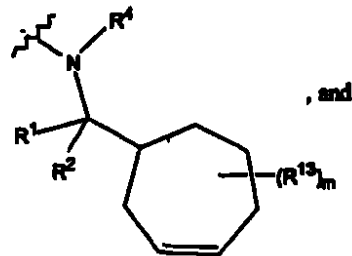
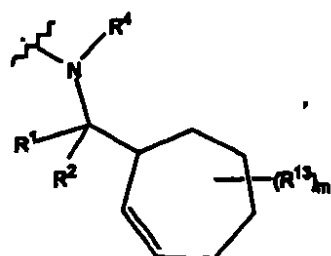
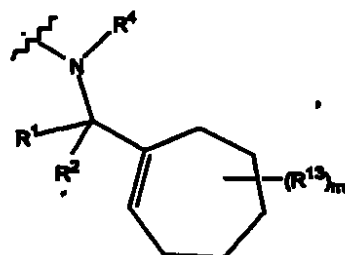
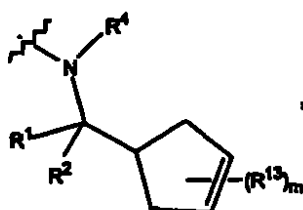
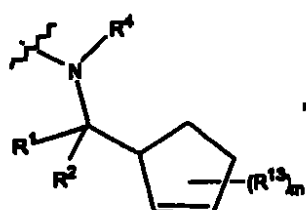
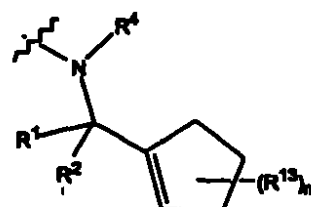
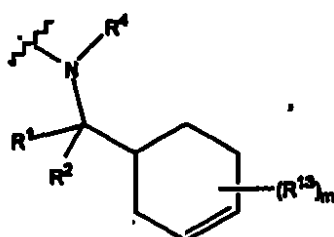
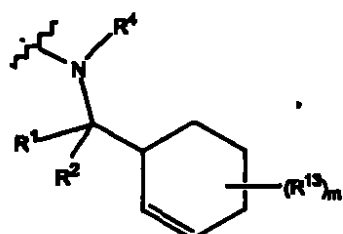
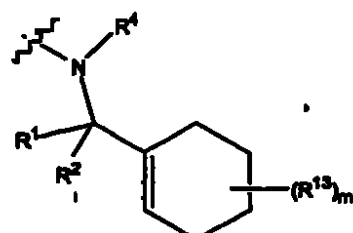
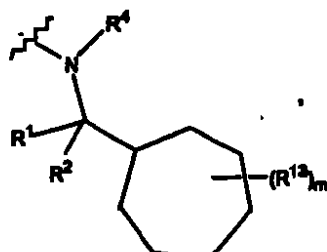
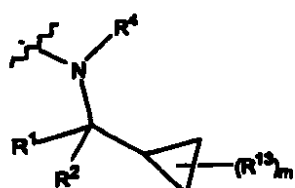
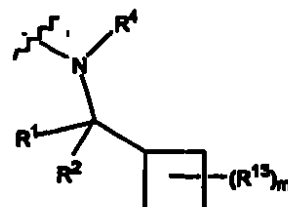
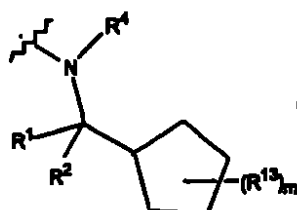
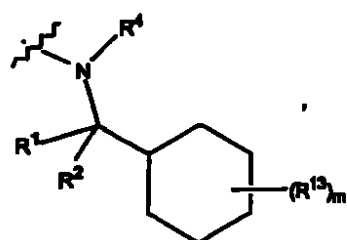
7. A compound according to any one of the preceding claims of the formula 3



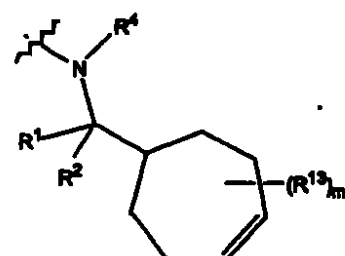
3

wherein B is selected from the group consisting of:

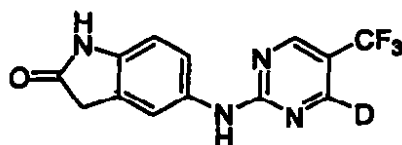
126



, and

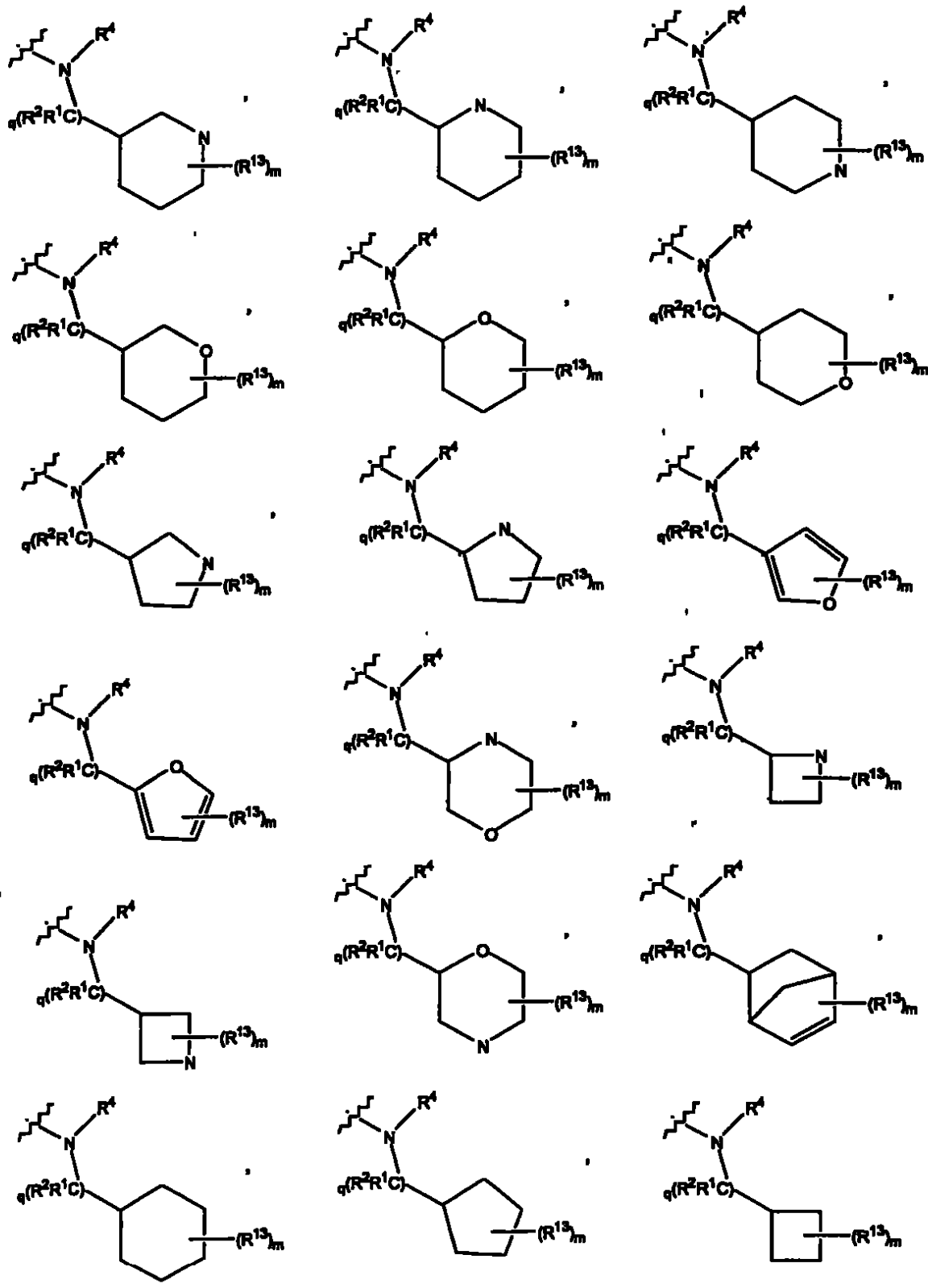


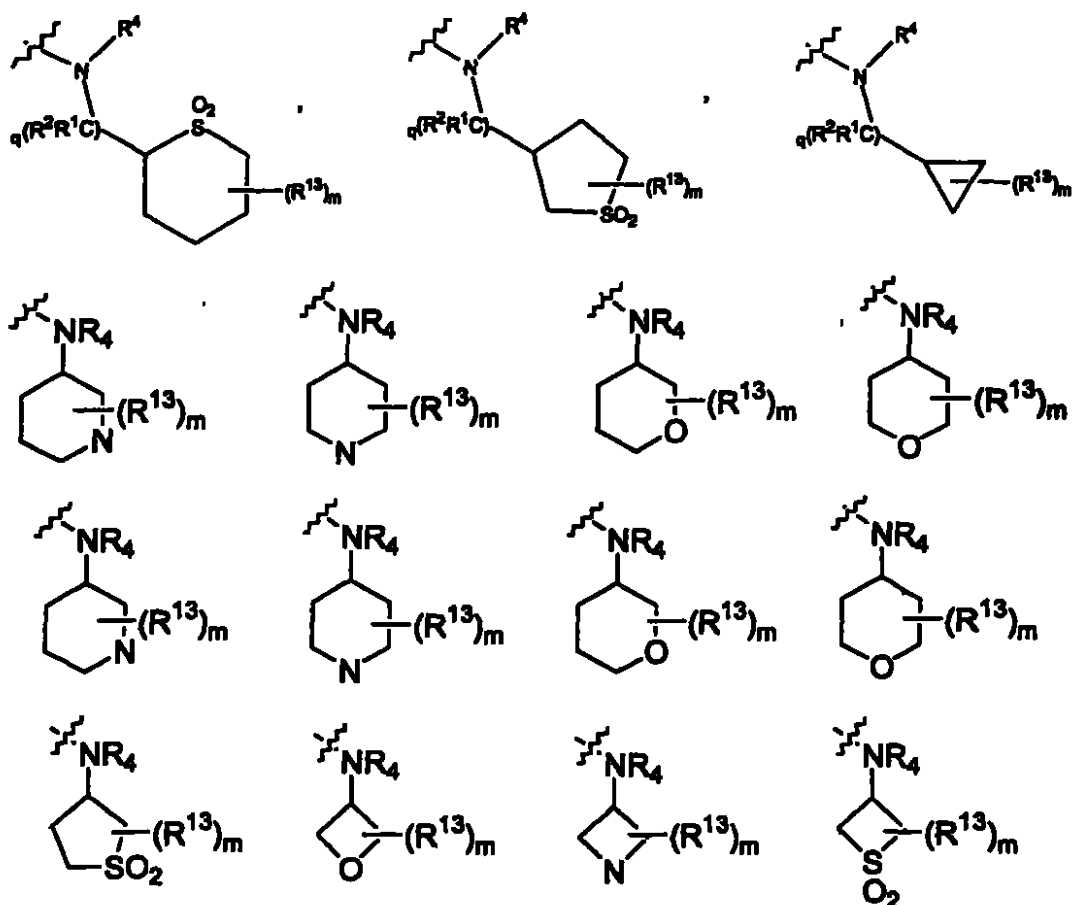
5

8. A compound according to any one of the preceding claims of formula 44

wherein D is selected from the group consisting of:

132
122

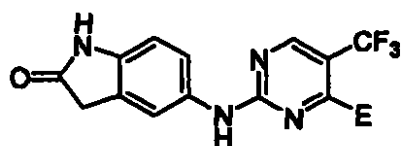


123
122

5

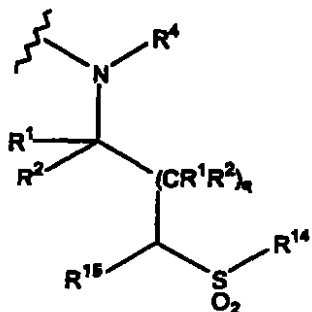
wherein q is an integer from 1 to 2.

9. A compound according to any one of the preceding claims of formula 5:

5

10

wherein E is selected from the group consisting of:



13A

wherein R^{14} is selected from the group consisting of (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, and (C_2-C_8) -heterocyclyl, and R^{15} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, and (C_2-C_8) -heterocyclyl.

10. A compound selected from the group consisting of:

- 5 N-Methyl-N-{3-[(methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino))-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-{4-methyl-3-[(methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino))-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;
- N-(5-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 10 N-(3-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-(4-Methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 15 N-(2-Methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 5-[4-(3-Methanesulfonyl-propylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 20 N-(3-Methanesulfonylamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(4-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 25 N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 5-[4-(((1S,2R)-2-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 30 5-[4-(((1R,2S)-2-Hydroxy-Indan-1-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-[4-((S)-1-Hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 35 N-(3-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

135
130

5-(4-[(1-Hydroxy-cyclopentylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

5 N-(3-Fluoro-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

5-(4-[2-((S)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

10 5-(4-[(1-Hydroxy-cyclobutylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-(4-[2-((R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(2-Fluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

15 N-(4-Fluoro-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

20 N-(2,2-Dimethyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-N-methyl-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-(2,4-Difluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide;

25 5-(4-((R)-1-Methanesulfonyl-piperidin-3-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-Methyl-N-(6-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

30 N-Methyl-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

5-(4-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

5-(4-[Methyl-((R)-1-phenyl-ethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

35 5-(4-Benzylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-(4,6-Dimethyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide;

126
131

- 5-(4-tert-Butylamino-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;
5-[4-((1R,5S,6S)-3-Methanesulfonyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
N-Methyl-N-(3-methyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-butyl)-methanesulfonamide;
N-(6-Methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
5-[4-[(2-Methanesulfonyl-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid amide;
N-(3-{Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-propyl)-methanesulfonamide;
N-(2-{Methyl-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-ethyl)-methanesulfonamide;
5-[4-(2-Methanesulfonylmethyl-benzylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid dimethylamide;
N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;
Ethanesulfonic acid methyl-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;
Ethanesulfonic acid (2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;
N-Ethyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
N-(1,1-Dimethyl-3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;
N-(5,6-Dimethyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-N-methyl-methanesulfonamide;
5-[4-(((R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-ylmethyl)-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;
Propane-1-sulfonic acid (2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;
5-[4-[2-((R)-4-Methanesulfonyl-morpholin-3-yl)-ethylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-one;

137
132

Ethanesulfonic acid methyl-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-amide;

Trifluoro-N-methyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;

5 Cyclopropanesulfonic acid methyl-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-amide;

N-Ethyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

10 Ethanesulfonic acid methyl-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

Ethanesulfonic acid ethyl-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

Ethanesulfonic acid ethyl-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

15 N-Ethyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;

Ethanesulfonic acid (5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

20 Ethanesulfonic acid (3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

Ethanesulfonic acid methyl-(3-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-amide;

2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethanesulfonic acid methylamide;

25 Ethanesulfonic acid {3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide;

C-Methanesulfonyl-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-methanesulfonamide;

30 Ethanesulfonic acid {2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-amide;

C-Methanesulfonyl-N-(2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(4-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;

35 5-(4-[[1-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;

1/38
133

- 2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonic acid {3-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-amide;
- N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 5 N-Cyclopropyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 10 N-Methyl-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;
- 15 N-Cyclopropyl-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 5-(4-[(2-Methanesulfonylmethyl-pyridin-3-yl(methyl)-amino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 20 N-Methyl-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(3-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 25 N-Methyl-N-(5-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(4-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(2-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 30 N-Methyl-N-(5-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 35 N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

139.
134

- N-Methyl-N-(5-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(4-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 5 N-Methyl-N-(3-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-methyl-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 10 N-Methyl-N-(6-methyl-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- 15 N-Methyl-N-(2-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(5-methyl-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-4-yl)-methanesulfonamide;
- 20 N-Methyl-N-(5-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(5-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 25 N-Methyl-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-2-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(2-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;
- 30 N-Methyl-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- N-Methyl-N-(2-methyl-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;
- 35 N-Methyl-N-(6-methyl-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl]-pyridin-3-yl)-methanesulfonamide;

146.
135

N-Methyl-N-(4-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-5-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide;

5 N-Methyl-N-(4-methyl-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(5-methyl-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

10 N-Methyl-N-(5-methyl-3-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(2-methyl-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrimidin-5-yl)-methanesulfonamide;

N-Methyl-N-(3-methyl-6-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrazin-2-yl)-methanesulfonamide; and

15 N-Methyl-N-(6-methyl-5-([2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino]-methyl)-pyrimidin-4-yl)-methanesulfonamide.

11. A method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating abnormal cell growth.

20 12. A pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001201A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/12 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 03/030909 A (BAYER CORPORATION; NAGARATHNAM, DHANAPALAN; WANG, CHUNGUANG; CHEN, YUA) 17 April 2003 (2003-04-17) cited in the application examples	1-12
Y	C. T. SUPURAN; A. SCOZZAFAVA: "Protein kinase inhibitors as anticancer agents" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 14, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 35-53, XP002336074 the whole document	1-12
P,X	WO 2004/056807 A (PFIZER PRODUCTS INC; KATH, JOHN, CHARLES; LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 July 2004 (2004-07-08) the whole document	1-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2005

Date of mailing of the international search report

09/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001201

13
192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/056786 A (PFIZER PRODUCTS INC; KATH, JOHN, CHARLES; LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 July 2004 (2004-07-08) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/001201

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03030909 A	17-04-2003	WO 03030909 A1	17-04-2003
WO 2004056807 A	08-07-2004	AU 2003285614 A1	14-07-2004
		AU 2003288603 A1	14-07-2004
		WO 2004056807 A1	08-07-2004
		WO 2004056786 A2	08-07-2004
		NL 1025067 C2	15-02-2005
		NL 1025067 A1	22-06-2004
		NL 1025071 C2	30-12-2004
		NL 1025071 A1	22-06-2004
		US 2005009853 A1	13-01-2005
		US 2004220177 A1	04-11-2004
WO 2004056786 A	08-07-2004	AU 2003285614 A1	14-07-2004
		AU 2003288603 A1	14-07-2004
		WO 2004056807 A1	08-07-2004
		WO 2004056786 A2	08-07-2004
		NL 1025067 C2	15-02-2005
		NL 1025067 A1	22-06-2004
		NL 1025071 C2	30-12-2004
		NL 1025071 A1	22-06-2004
		US 2005009853 A1	13-01-2005
		US 2004220177 A1	04-11-2004

1A3

DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA TRATAR EL CRECIMIENTO CELULAR
ANÓMALO

Referencias cruzadas con solicitudes relacionadas

Se hace referencia a la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/435.670, presentada el 20 de Diciembre, 2002 (Nº de expediente del apoderado PC25339), y solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/500.742, presentada el 5 de Septiembre, 2003 (Nº de expediente del apoderado PC25937).

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como el cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a un método de uso de dichos compuestos en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Se sabe que una célula se puede convertir en cancerosa en virtud de la transformación de una parte de su ADN en un oncogén (es decir, un gen que, cuando se activa, conduce a la formación de células tumorales malignas) Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina-quinasa aberrantes capaces de producir transformación celular. Alternativamente, la sobreexpresión de una tirosina-quinasa protooncogénica normal también puede dar como resultado trastornos proliferativos, que a veces dan como resultado un fenotipo maligno.

Las tirosina-quinasa receptores son enzimas que se extienden por la membrana celular y tienen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico, un dominio transmembrana, y una parte intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar restos de tirosina específicos en proteínas y por lo tanto influyen en la proliferación celular. Otras tirosina-quinasa receptores incluyen c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR, y VEGFR. Se sabe que dichas quinasa son expresadas de forma aberrante con frecuencia en cánceres humanos comunes tales como cáncer de pecho, cáncer gastrointestinal tales como cáncer de colon, rectal o de estómago, leucemia, y cáncer de ovario, bronquial o pancreático. También se ha mostrado que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual tiene actividad de tirosina-quinasa, muta y/o es sobreexpresado en muchos cánceres humanos tales como los tumores de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pecho, cabeza y cuello, oesofágico, ginecológico y tiroides.

De acuerdo con esto, se ha reconocido que los inhibidores de las tirosina-quinazas son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamíferos. Por ejemplo, la erbstatina, una tirosina-quinasa, atenúa selectivamente el crecimiento en ratones atímicos de un carcinoma de mama humano transplantado que expresa la tirosina-quinasa receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pero no tiene efecto en el crecimiento de otros carcinomas que no expresan el receptor del EGF. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de ciertas de tirosina-quinazas receptores, son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en particular del cáncer en mamíferos. Además de las tirosina-quinazas receptores, los inhibidores selectivos de algunas tirosina-quinazas no receptores, tales como FAK (quinasa de adhesión local), lck, src, abl o serina/treonina-quinasa (p. ej., quinazas dependientes de ciclina), son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en particular del cáncer, en mamíferos. FAK también se conoce como la proteína tirosina-quinasa 2, PTK2.

Hay pruebas convincentes que sugieren que FAK, una tirosina-quinasa no receptor, citoplasmática, juega un papel esencial en las rutas de transducción de señales de la matriz celular (Clark and Brugge 1995, *Science* 268: 233-239) y su activación aberrante está asociada con un aumento del potencial metastático de los tumores (Owens et al. 1995, *Cancer Research* 55: 2752-2755). También se identificó originalmente la FAK como una proteína de 125 kDa altamente fosforilada en las tirosinas, en las células transformadas por v-Src. Posteriormente se encontró que la FAK era una tirosina-quinasa que se localiza en adhesiones focales, que son puntos de contacto entre células cultivadas y su sustrato subyacente y sitios de intensa fosforilación de tirosinas. La FAK es fosforilada, y por lo tanto, activada como respuesta a la unión en la matriz extracelular (ECM) a las integrinas. Recientemente, los estudios han demostrado que un aumento de los niveles de ARNm de FAK acompañaban la transformación invasiva de tumores, y la atenuación de la expresión de FAK (por el uso de oligonucleótidos antisentido) induce la apoptosis en células tumorales (Xu et al. 1996, *Cell Growth and Diff.* 7: 413-418). Además de ser expresada en la mayoría de los tipos de tejidos, se encuentran niveles elevados de FAK en la mayoría de los cánceres humanos, particularmente en metástasis altamente invasivas.

También se ha mostrado que diferentes compuestos, tales como derivados de estireno, tienen propiedades inhibitoras de tirosina-quinasa. Cinco publicaciones de patentes europeas, concretamente EP 0566226 A1 (publicada el 20 de octubre, 1993), EP 0602851 A1 (publicada el 22 de junio, 1994), EP 0635507 A1 (publicada el 25 de

enero, 1995), EP 0635498 A1 (publicada el 25 de enero, 1995), y EP 0520722 A1 (publicada el 30 de diciembre, 1992), se refieren a algunos derivados bicíclicos, en particular a derivados de quinazolina, que tienen propiedades anticancerígenas que resultan de sus propiedades inhibidoras de la tirosina-quinasa.

5 Además, la solicitud de patente internacional WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre, 1992), se refiere a algunos compuestos de arilo y heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de tirosina-quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular anómala. Las solicitudes de patentes internacionales WO 96/16960 (publicada el 6 de junio, 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo, 1996), WO
10 97/30034 (publicada el 21 de agosto, 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero, 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998), y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero, 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina-quinasa, que son útiles para el mismo propósito. Además, la siguiente lista de publicaciones se refieren a compuestos de arilo y heteroarilo bis-
15 mono y bicíclicos que se pueden usar opcionalmente como inhibidores de tirosina-quinasa: WO 03/030909, WO 03/032997, solicitud de patente de EE.UU. n° 2003/0181474, solicitud de patente de EE.UU. n° 2003/0162802, patente de EE.UU. n° 5 863.924, WO 03/078404, patente de EE.UU. n° 4.507.146, WO 99/41253, WO 01/72744, WO 02/48133, solicitud de patente de EE.UU. n° 2002/156087, WO
20 02/102783, y WO 03/063794.

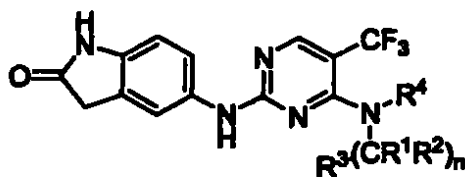
La solicitud de patente de EE.UU. de n° de serie 10/734.039, presentada el 11 de diciembre, 2003 (n° de expediente del apoderado PC25339A) se refiere a una amplia clase de nuevos derivados de pirimidina que son inhibidores de quinasa, y más específicamente, inhibidores de FAK. Además, la solicitud de patente de EE.UU. n° de
25 serie 10/733.215, presentada el 11 de diciembre, 2003 (n° de expediente del apoderado PC25937A) se refiere más específicamente a un subgrupo de derivados de pirimidina, es decir, a los que llevan un 5-aminoxindol, que son inhibidores de tirosina-quinasa, y más particularmente, inhibidores de FAK. Los compuestos como estos son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

30 De acuerdo con esto, son necesarios inhibidores selectivos adicionales de algunas tirosina-quinasas receptores y no receptores, útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como el cáncer, en mamíferos. La presente invención proporciona nuevos derivados de pirimidina que son inhibidores de quinasa e inhibidores de la tirosina-quinasa no receptor, FAK, y son útiles en el tratamiento del
35 crecimiento celular anómalo.

142
147

Sumario de la Invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1



1

o una de sus sales, solvatos, hidratos o profármacos farmacéuticamente
5 aceptables, en la que n es un número entero de 1 a 3;

cada R¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que
consiste en hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-
C₆), -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), -Oheterociclilo (C₂-C₆), -NR⁵R⁶, -SR⁷,
-SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y
10 -NR¹²SO₂R⁷; en la que dichos sustituyentes R¹, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇),
-heterociclilo (C₂-C₆), -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), -Oheterociclilo (C₂-C₆),
-NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹²,
-NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos
independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
15 hidroxilo, -CF₃, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo
(C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶;

cada R² es un sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que
consiste en hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquenoilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆),
-cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², y -CONR⁵R⁶; en la que dichos
20 sustituyentes R², -alquilo (C₁-C₆), -alquenoilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-
C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², y -CONR⁵R⁶, están opcionalmente sustituidos con
uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en
hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenoilo (C₂-C₆),
-alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-
25 C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷,
-SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en la que dichos restos R²
-alquenoilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a
tres grupos R¹²;

R¹ y R² se pueden considerar junto con el(los) átomo(s) al(los) que está(n)
30 unido(s) para formar un grupo cíclico, -cicloalquilo (C₃-C₁₀) o -heterociclilo (C₂-C₉), en el
que dicho grupo cíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres restos

143
X48

independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{alquenilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{alquinilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{C=N-OH}$, $-\text{C=N-O(alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_7\text{)}$, $-\text{heterociclilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$,
 5 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en los que dichos restos $-\text{alquenilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$ y $-\text{alquinilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$ de dicho grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{12} , y dicho grupo cíclico está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-(\text{C=O})$, $-\text{SO}_2$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{N-}$, $-\text{NH-}$ y $-\text{NR}^{12}$;

10 R^3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

(a) hidrógeno;

(b) $-\text{arilo (C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{heteroarilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{alquil(C}_1\text{-C}_6\text{)-P(O)(Oalquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$,
 15 $-\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{arilo (C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{heterociclilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{heteroarilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{N(alquil(C}_1\text{-C}_6\text{))}(\text{SO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{N(alquil(C}_1\text{-C}_6\text{))}(\text{SO}_2\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{N(cicloalquil(C}_3\text{-C}_6\text{))}(\text{SO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{N(cicloalquil(C}_3\text{-C}_6\text{))}(\text{SO}_2\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{Oalquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{O-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{O-SO}_2\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{CF}_3$, $-(\text{CO})\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, $-(\text{CO})\text{-arilo(C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$, $-(\text{CO})\text{-heterociclilo(C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{-heteroarilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{O-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{O-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, $-(\text{CO})\text{O-arilo(C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$, $-(\text{CO})\text{O-heterociclilo(C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{O-heteroarilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-(\text{CO})\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)-Oalquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{-cicloalquilo (C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{NH-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{N(alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}(\text{cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{))}$, $-\text{SO}_2\text{N(cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{))}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, en los que dichos $-\text{arilo (C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{heteroarilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$ están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{N-}$, $-\text{NH-}$ y $-\text{NR}^{12}$;

(c) $-\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{heterociclilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, y $-\text{alquil(C}_1\text{-C}_6\text{)-heterociclilo(C}_2\text{-C}_6\text{)}$, opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{alquil(C}_1\text{-C}_6\text{)-P(O)(Oalquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$, $-\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{arilo (C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{heterociclilo (C}_2\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{heteroarilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NSO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{N(alquil(C}_1\text{-C}_6\text{))}(\text{SO}_2\text{-alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{))}$,
 35

5 -N(alquilo(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquilo(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquilo(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquilo(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo (C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁶R⁶, en los que dichos -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), y -alquilo(C₁-C₈)-heterociclilo(C₂-C₉) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²;

15 (d) -alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₈), -alquilo(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -arilo (C₆-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquilo(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquilo(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquilo(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquilo(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquilo(C₁-C₈)-O-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₈)alquilo, -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en los que dicho -alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²;

30 y en la que cada sustituyente, resto o elemento R³ (b)-(d) está opcionalmente sustituido con uno a tres radicales independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -alqueno (C₂-C₈), -alquino (C₂-C₈), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -arilo (C₆-C₁₀),
35 -heteroarilo (C₁-C₉), -Oalquilo (C₁-C₈), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), -Oheterociclilo (C₂-C₉),

145
13C

$-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{Oalquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$;

R^4 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9); en los que dichos
5 sustituyentes de R^4 -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7) y -heterociclilo (C_2-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^5$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$; en los que R^5 y R^6 de dicho grupo $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ se pueden
10 considerar junto con los átomos a los que están unidos para formar un -heterociclilo (C_2-C_9);

R^5 y R^6 son cada uno sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), -heteroarilo (C_1-C_6), $-\text{COR}^{12}$ y $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$; en los que dichos
15 sustituyentes R^5 o R^6 -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), -heteroarilo (C_1-C_6), $-\text{COR}^{12}$ y $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, -alquilo (C_1-C_6), $-\text{NH}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{NH}-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7)$, $-\text{NH}-\text{heterociclilo}(\text{C}_2-\text{C}_9)$, $-\text{NH}-\text{arilo}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$, $-\text{NH}-\text{heteroarilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,
20 $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$, $-\text{N}(\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_7))_2$, $-\text{N}(\text{heterociclilo}(\text{C}_2-\text{C}_9))_2$, $-\text{N}(\text{arilo}(\text{C}_6-\text{C}_{10}))_2$, $-\text{N}(\text{heteroarilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$, -Oalquilo (C_1-C_6), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), -Oheterociclilo (C_2-C_9), -Oarilo (C_6-C_{10}), -Oheteroarilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^7$, y $-\text{CONR}^7\text{R}^8$; en los que R^7 y R^8 de dicho grupo $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ se pueden considerar junto con el átomo de
25 nitrógeno al que están unidos para formar un -heterociclilo (C_2-C_9);

R^5 y R^6 se pueden considerar junto con el(los) átomo(s) al(los) que está(n) unido(s) para formar -heterociclilo (C_2-C_9), en el que dicho grupo -heterociclilo (C_2-C_9) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^{12}$,
30 -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^7\text{R}^8$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en los que dichos restos -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) de dicho grupo -heterociclilo (C_2-C_9) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^7 , y dicho grupo

146
15)

-heterociclilo (C_2-C_9) está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ y $-NR^{12}$;

R^7 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9); en el
5 que dichos sustituyentes R^7 -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CN$, -alquilo (C_1-C_8), $-NR^{12}_2$, y -Oalquilo (C_1-C_8);

R^8 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,
10 -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9); en el que dichos sustituyentes R^8 -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CN$, -alquilo (C_1-C_8), $-NH_2$, $-NHR^9$, $-NR^9_2$,
15 OR^9 , -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{10}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{10}$, y $-CONR^{10}R^{11}$, en lo que R^{10} y R^{11} de $-CONR^{10}R^{11}$ se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un -heterociclilo (C_2-C_9);

R^9 y R^{10} son cada uno -alquilo (C_1-C_8);

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_8); y

20 R^{12} es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9); en el que dicho sustituyente R^{12} -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en
25 hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_8), $-NH$ -alquilo (C_1-C_8), $-NH$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-NH$ -heterociclilo (C_2-C_9), $-NH$ -arilo (C_6-C_{10}), $-NH$ -heteroarilo (C_1-C_9), $-N(\text{alquilo}(C_1-C_8))_2$, $-N(\text{cicloalquilo}(C_3-C_7))_2$, $-N(\text{heterociclilo}(C_2-C_9))_2$, $-N(\text{arilo}(C_6-C_{10}))_2$, $-N(\text{heteroarilo}(C_1-C_9))_2$, -Oalquilo (C_1-C_8), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), -Oheterociclilo (C_2-C_9), -Oarilo (C_6-C_{10}), -Oheteroarilo (C_1-C_9), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9),
30 $-CO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^7$, y $-CONR^7R^8$; en los que R^7 y R^8 de dicho grupo $-CONR^7R^8$ se pueden considerar junto con los átomos a los que están unidos para formar un -heterociclilo (C_2-C_9);

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula 1, salvo por el hecho de que se sustituyen
35 uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa

diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl ,
5 respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los isótopos mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos
10 radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren en particular isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad
15 metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

Los compuestos de Fórmula 1 de esta invención isotópicamente marcados y sus profármacos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los siguientes Ejemplos y Preparaciones,
20 sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1. Los ácidos que se usan para preparar las sales de ácido farmacéuticamente aceptables de los
25 compuestos básicos de esta invención mencionados, son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato,
30 etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención también se refiere a sales de adición de base de fórmula 1. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza
35 ácida, son las que forman sales de base no tóxicas con dichos compuestos. Dichas

sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan, las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (p. ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (p. ej., calcio y magnesio), amoniaco, o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-
 5 (meglumina), y las sales de (alcanol inferior)-amonio y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los
 10 compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos, son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales
 15 como sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-
 20 bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos, además de los ácidos antes mencionados.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen
 25 grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más restos de aminoácidos (p. ej., dos, tres o cuatro) están unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula 1. Los restos de aminoácidos
 30 incluyen los 20 aminoácidos naturales designados normalmente por los símbolos de tres letras, y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de la metionina. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo

149
151

están covalentemente unidos a los sustituyentes anteriores de fórmula 1, mediante el carbono carbonílico de la cadena lateral del profármaco.

Esta invención también abarca compuestos de fórmula 1 que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también observará que los compuestos de la invención también se pueden preparar con algunos grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento, y que se pueden eliminar antes de administrar a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (p. ej., isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula 1 (p. ej., enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereómeras y otras mezclas de dichos isómeros

Los compuestos, sales y profármacos de la presente invención pueden existir en varias formas tautómeras, incluyendo la forma de enol e imina, y la forma de ceto y enamina, y los isómeros geométricos y sus mezclas. Todas dichas formas tautómeras están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un grupo tautómero en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque puede estar descrito sólo un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

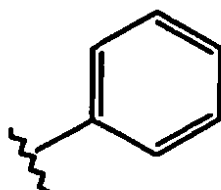
La presente invención también incluye atropoisómeros de la presente invención. Los atropoisómeros se refiere a compuestos de fórmula 1 que se pueden separar en isómeros con rotación restringida.

Los compuestos de esta invención pueden contener enlaces dobles de tipo olefina. Cuando dichos enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como sus mezclas.

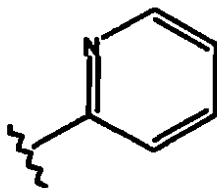
Un "sustituyente adecuado" se pretende que signifique un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anula la actividad biológica de los compuestos de la invención. Tales sustituyentes adecuados pueden ser seleccionados de manera rutinaria por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan, los grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos Alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heterarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroaralquilo,

grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquil- y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxycarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares. Los expertos en la técnica observarán que muchos sustituyentes pueden estar sustituidos con sustituyentes adicionales. Los ejemplos adicionales de sustituyentes adecuados incluyen los citados en la definición de los compuestos de Fórmula 1, incluyendo de R¹ a R¹², como se define en lo que antecede.

La expresión "interrumpido con" se refiere a compuestos en los que un átomo de carbono del anillo es sustituido por un elemento seleccionado del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH-, y -NR¹². Por ejemplo, si un sustituyente es -arilo (C₆-C₁₀) tal como



el anillo puede estar interrumpido o sustituido con un heteroátomo para formar el siguiente anillo:



de forma que un átomo de carbono del anillo es sustituido por el heteroátomo nitrógeno. Los compuestos de la invención pueden acomodar hasta tres de dichas sustituciones o interrupciones.

Como se usa en esta memoria, el término "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en esta memoria (p. ej., alcoxi), puede ser lineal o ramificado (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario); opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆). La frase "cada uno de dichos alquilo" como se usa en esta memoria, se refiere a cualquiera de los restos alquilo precedentes en un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos

preferidos incluyen alquilo (C_1-C_6), son más preferidos los alquilo (C_1-C_4), y los más preferidos son metilo y etilo.

Como se usa en esta memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 5 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.); que opcionalmente contiene 1 ó 2 dobles enlaces y está opcionalmente sustituido

con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi 10 o alquilo (C_1-C_6).

Como se usa en esta memoria, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Como se usa en esta memoria, el término "alquenilo" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, 15 pero sin limitar, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C_1-C_6).

Como se usa en esta memoria, el término "alquinilo" significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen un triple enlace, incluyendo, 20 pero sin limitar, etinilo, propinilo, butinilo, y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), ariloxi (C_6-C_{10}), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo 25 (C_1-C_6).

Como se usa en esta memoria, el término "carbonilo" o " $(C=O)$ " (cuando se usa en frases tales como alquilcarbonilo, alquil- $(C=O)$ - o alcóxicarbonilo) se refiere a la unión del resto de $>C=O$ a un segundo resto tal como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido). Alcoxycarbonilamino (es decir, $alcóxi(C=O)-NH-$) se refiere a un 30 grupo alquil-carbamato. El grupo carbonilo se define de forma equivalente aquí a $(C=O)$. Alquilcarbonilamino se refiere a grupos tales como acetamida.

Como se usa en esta memoria, el término "arilo" significa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes.

13
132

Como se usa en esta memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromáticos normalmente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, funilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (p ej., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), triazolilo (p ej., 1,2-triazolilo, 1,3-triazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (p ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (p ej., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (p ej., 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, y similares, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆).

El término "heterocíclico" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S(O)_n o NR. Los ejemplos de dichos anillos incluyen azetidino, tetrahydrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, triazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinucidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, y similares. Ejemplos de dichos sistemas de anillos monocíclicos saturados o parcialmente saturados son tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-triazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-il y similares, que contienen opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se ha definido antes, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆).

Los heteroátomos nitrógeno, como se usa en esta memoria, se refieren a N=, >N y -NH, en los que -N= se refiere a un doble enlace con nitrógeno, >N se refiere a un nitrógeno que contiene dos conexiones de enlace, y -N se refiere a un nitrógeno que contiene un enlace.

14/8 153

"Realización" tal como se usa en esta memoria, se refiere a agrupamientos específicos de compuestos o usos en subgéneros discretos. Dichos subgéneros se pueden reconocer de acuerdo con un sustituyente particular, tal como un grupo R^1 o R^3 específico. Otros subgéneros se pueden reconocer de acuerdo con combinaciones de diferentes sustituyentes, tales como todos los compuestos en los que R^2 es hidrógeno y R^1 es alquilo (C_1-C_6)

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^3 es hidrógeno

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en -anilo (C_6-C_{10}) y -heteroarilo (C_1-C_9), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)-P(O)(Oalquilo(C_1-C_6))₂, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), anilo (C_6-C_{10}), heterociclilo (C_2-C_6), -heteroarilo (C_1-C_9), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C_1-C_6), -NHSO₂-cicloalquilo(C_3-C_6), -N(alquil(C_1-C_6))(SO₂-alquilo(C_1-C_6)), -N(alquil(C_1-C_6))(SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6)), -N(cicloalquil(C_3-C_6))(SO₂-alquilo(C_1-C_6)), -N(cicloalquil(C_3-C_6))(SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6)), -Oalquilo (C_1-C_6), -O-SO₂-alquilo(C_1-C_6), -O-SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6), -(CO)-alquilo(C_1-C_6), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -(CO)-anilo(C_6-C_{10}), -(CO)-heterociclilo(C_2-C_6), -(CO)-heteroarilo(C_1-C_9), -(CO)O-alquilo(C_1-C_6), -(CO)O-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -(CO)O-anilo(C_6-C_{10}), -(CO)O-heterociclilo(C_2-C_6), -(CO)O-heteroarilo(C_1-C_9), -(CO)-alquil(C_1-C_6)-Oalquilo(C_1-C_6), -SO₂-alquilo(C_1-C_6), -SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C_1-C_6), -SO₂NH-cicloalquilo(C_3-C_6), -SO₂N(alquilo(C_1-C_6))₂, SO₂N(alquil(C_1-C_6))(cicloalquilo(C_3-C_6)), -SO₂N(cicloalquilo(C_3-C_6))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -anilo (C_6-C_{10}) o -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²

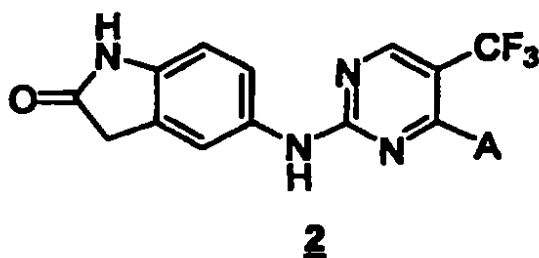
Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -heterociclilo (C_2-C_6), y -alquil(C_1-C_6)-heterociclilo(C_2-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)-P(O)(Oalquilo(C_1-C_6))₂, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), anilo (C_6-C_{10}), heterociclilo (C_2-C_6), -heteroarilo (C_1-C_9), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C_1-C_6), -NHSO₂-cicloalquilo(C_3-C_6), -N(alquil(C_1-C_6))(SO₂-alquilo(C_1-C_6)), -N(alquil(C_1-C_6))(SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6)), -N(cicloalquil(C_3-C_6))(SO₂-alquilo(C_1-C_6)), -N(cicloalquil(C_3-C_6))(SO₂-cicloalquilo(C_3-C_6)), -Oalquilo (C_1-C_6), -O-SO₂-alquilo(C_1-C_6), -O-SO₂-

cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), y -alquil(C₁-C₈)-heterociclilo(C₂-C₉) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -

(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²

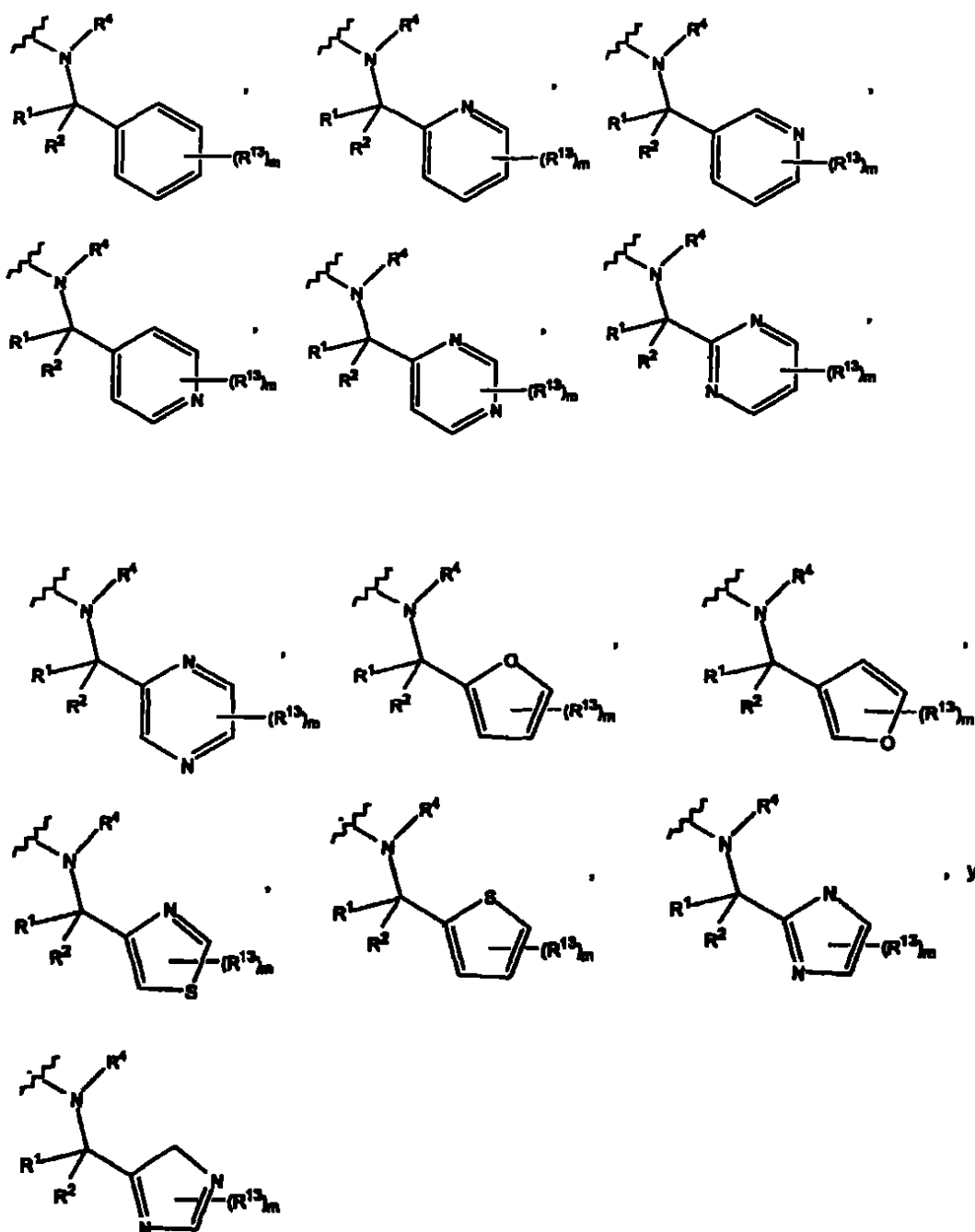
Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R³ es -alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²

Además también, la invención proporciona un compuesto de fórmula 2



en la que A se selecciona del grupo que consiste en

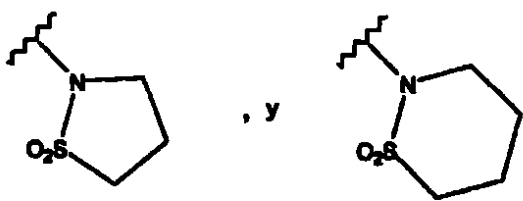
180/188



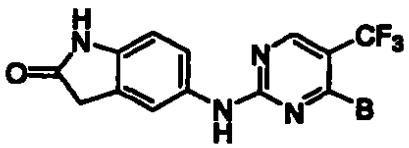
- 5 en los que m es un número entero de 0 a 3 y R^{13} es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -arilo (C_6-C_{10}), -heteroarilo (C_1-C_6), -heterociclilo (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_7), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7), $NHSO_2$ -alquilo (C_1-C_6), N (alquilo (C_1-C_6))(SO_2 -alquilo (C_1-C_6)), N (cicloalquilo (C_3-C_7))(SO_2 -alquilo (C_1-C_6)), N (alquilo (C_1-C_6))(SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7)), N (cicloalquilo (C_3-C_7))(SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7)), OSO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), SO_2NH -
- 10

1/1/86

cicloalquilo(C₃-C₇), SO₂NR⁵R⁶, SO₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, CF₃, CO-alquilo(C₁-C₆), CO-cicloalquilo(C₃-C₇), COCF₃, CO₂-alquilo(C₁-C₆),



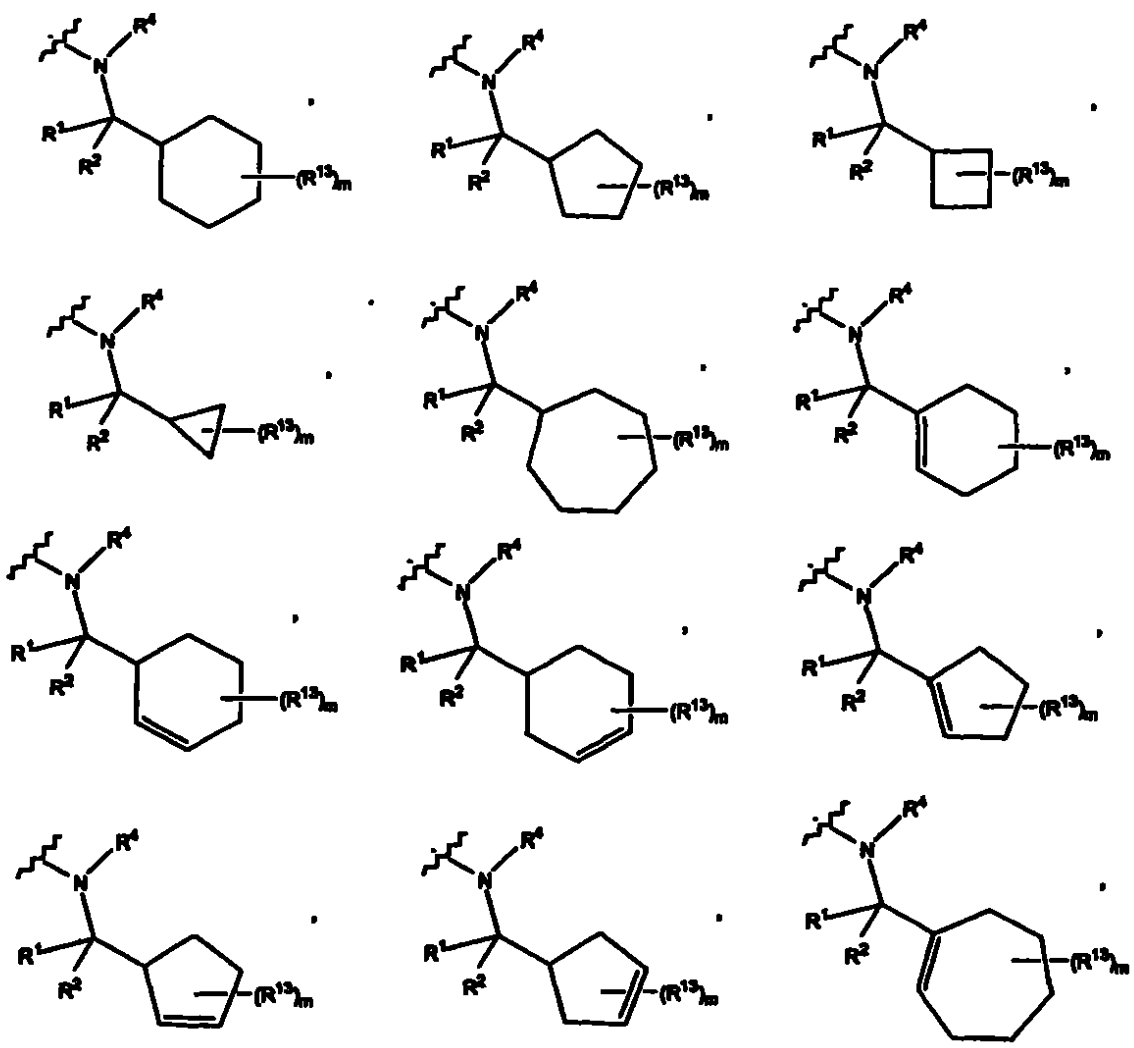
Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula 3



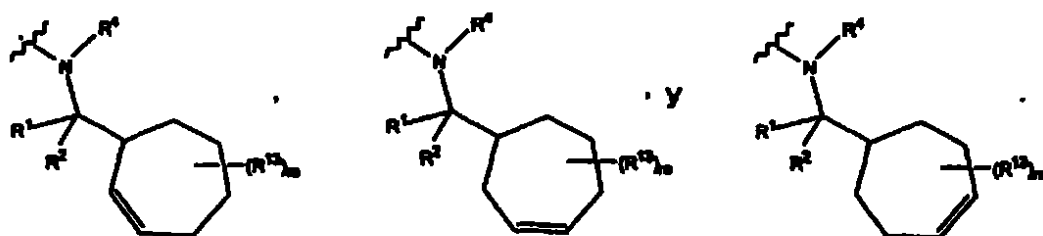
3

5

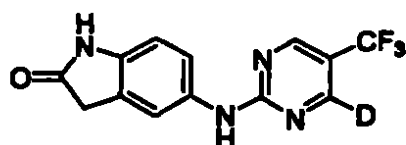
en la que B se selecciona del grupo que consiste en



102



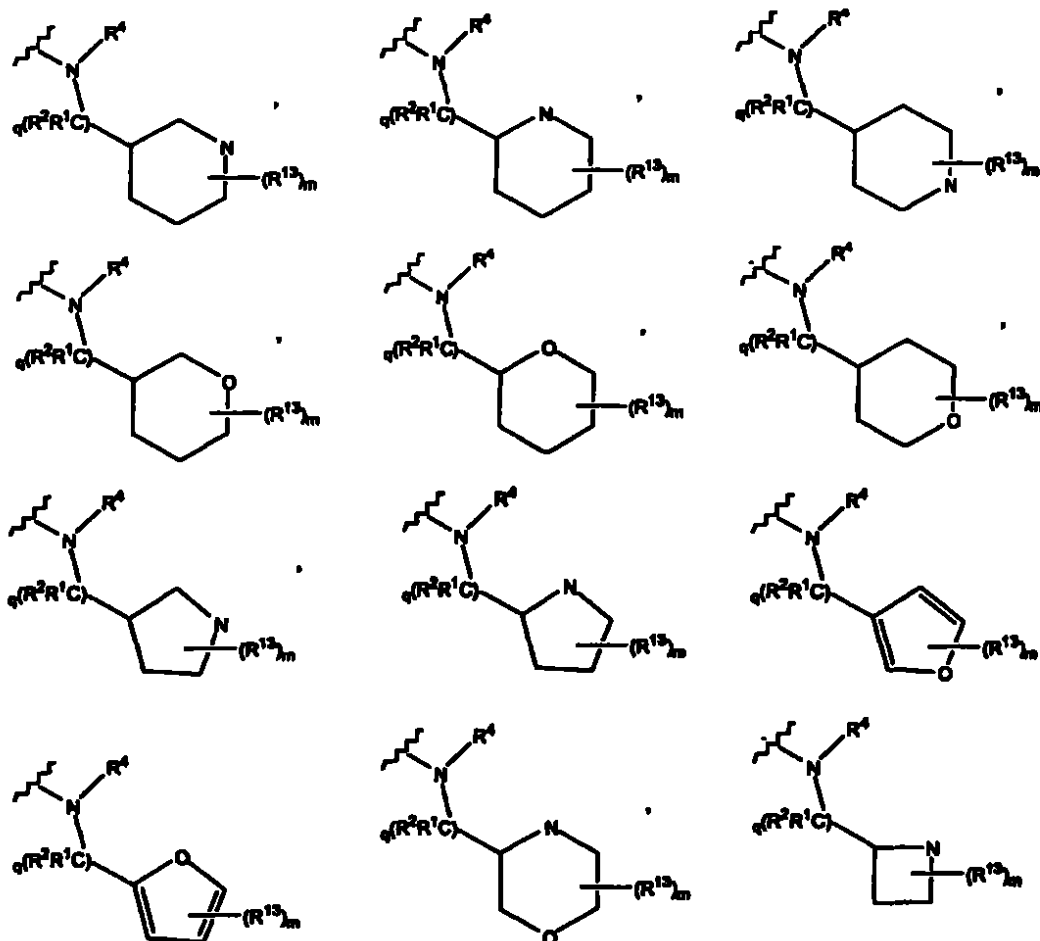
También se proporciona un compuesto de fórmula 4



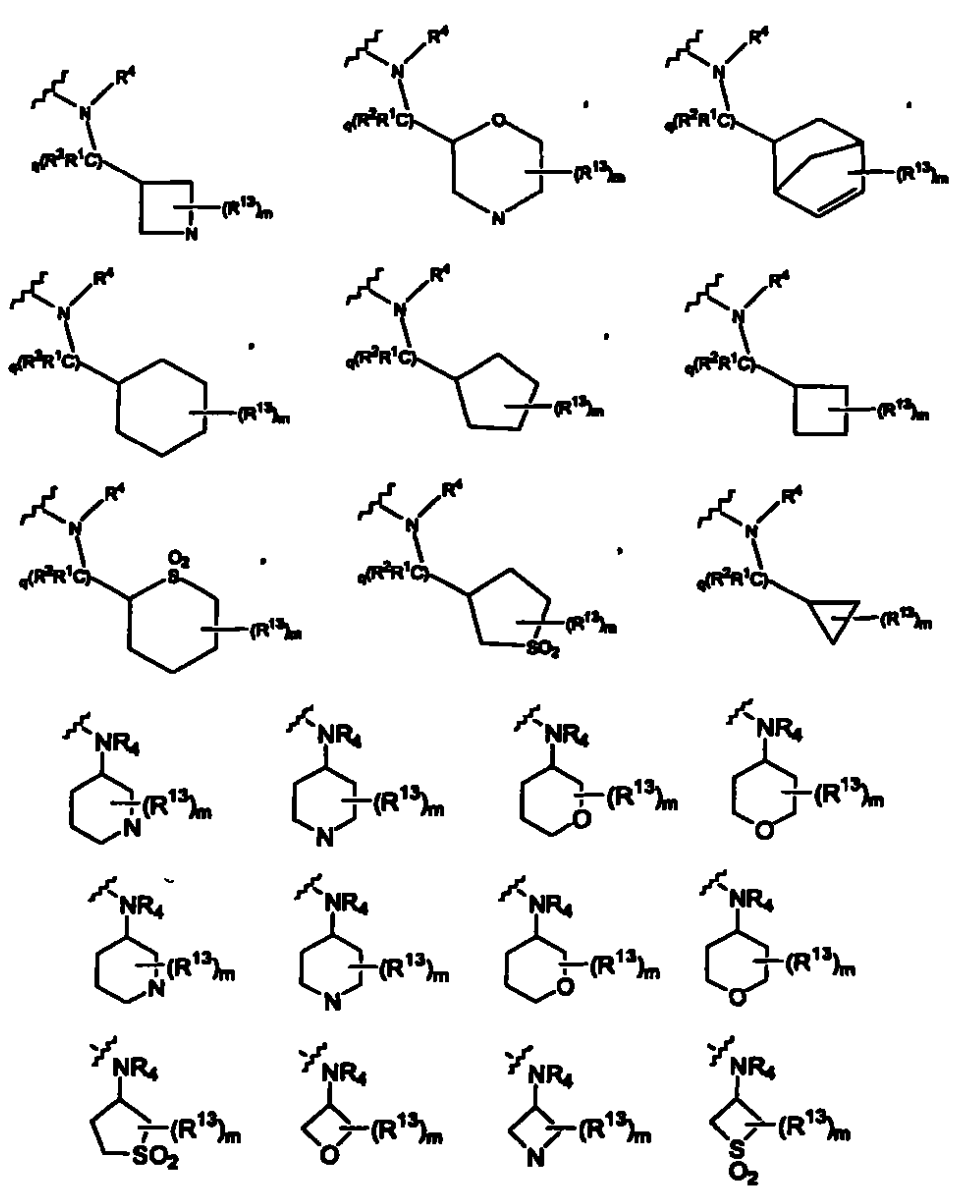
4

en la que D se selecciona del grupo que consiste en

5

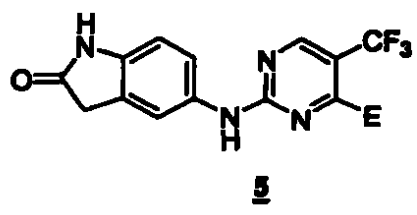


1558

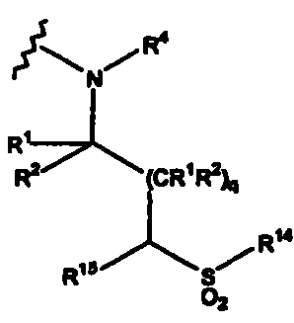


en los que q es un número entero de 1 a 2.
 Una realización adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula

5 5



en la que E se selecciona del grupo que consiste en



en el que R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo (C₁-C₈), -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₉), y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-C₉)

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y -alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

10 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

20 y -CONR⁵R⁶

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -Oalquilo (C₁-C₈), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), y -Oheterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶ En una realización preferida, R¹ es -Oalquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₈), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

25

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CON R⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶. En una realización preferida R¹ es -SO₂NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R¹ es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶. En una realización preferida, R¹ es -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹²

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -cicloalquilo (C₃-C₇), o -heterociclilo (C₂-C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆),

-C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹²

- 5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -CO₂R¹² y -CONR⁵R⁶ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆),
10 -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹²

- También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres
15 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN,
20 -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹²

- 25 La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es hidrógeno

- 30 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es hidrógeno

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C_3-C_7) y -heterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R^2 es hidrógeno

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de -Oalquilo (C_1-C_6), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), y -Oheterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R^2 es hidrógeno

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R^2 es hidrógeno

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R^2 es hidrógeno

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R^1 es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R^2 es hidrógeno

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C_1-C_6)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y

-NR¹²SO₂R⁷, en los que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₈) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², y R¹ es hidrógeno

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -cicloalquilo (C₃-C₇), o -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres
5 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₈), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R¹, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹²,
10 -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en los que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₈) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², y R¹ es hidrógeno

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -CO₂R¹² y -CONR⁵R⁶ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
15 hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₈), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹²,
20 -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en los que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₈) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², y R¹ es hidrógeno

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇),
25 -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉),
30 -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo

16A

(C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), y -Oheterociclilo (C₂-C₉),
 5 opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es
 10 -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la
 15 que R¹ se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que
 20 R¹ es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, y R² es -alquilo (C₁-C₆)

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente
 25 seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶,
 30 -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en los que dichos restos de R² -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², y R¹ es -alquilo (C₁-C₆)

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es
 35 -cicloalquilo (C₃-C₇), o -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres

165
1X0

restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$,
 5 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^1$, en los que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos
 10 independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$,
 15 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en los que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos
 20 independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), y $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, R^2 es hidrógeno o $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
 25 opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$,
 25 $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en los que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y n es 1

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se
 30 selecciona de hidrógeno, hidroxil, y $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, R^2 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y n es 1

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la
 35 que R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos

independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), y -Oheterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R¹ es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁸, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)),

167
172

-NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², R¹ es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -cicloalquilo (C₃-C₇), o -heterociclilo (C₂-C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², R¹ es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R² es -CO₂R¹² y -CONR⁵R⁶ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², R¹ es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-

C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

5 La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), y -Oheterociclilo (C₂-C₆), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

10 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

15 Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

20 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R¹ es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

25 También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R² es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos de R² -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², R¹ es -alquilo (C₁-C₆), y n es 1

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 1

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-CO_2R^{12}$ y $-CONR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 1

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^6$, R^2 es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y n es 1

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^6$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

125 120

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C_3-C_7) y -heterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de -Oalquilo (C_1-C_6), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), y -Oheterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es $-NR^5R^6$ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, y $-SO_2NR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R^1 es $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, o $-NR^{12}SO_2R^7$, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 1

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente

176 171

seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y

5 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es hidrógeno, y n es 1

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), o $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), opcionalmente sustituidos con uno a tres

10 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y

15 $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es hidrógeno, y n es 1

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,

20 hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y

$-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos

25 R^{12} , R^1 es hidrógeno, y n es 1

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$),

30 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno o $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que dichos restos de R^2

35 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que dichos restos de R^2

-alqueno (C_2-C_6) y -alquino (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y n es 2

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C_3-C_7) y -heterociclilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de -Oalquilo (C_1-C_6), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), y -Oheterociclilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es $-NR^5R^6$ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, y $-SO_2NR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_6), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R^1 es $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{CONR}^5R^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^6R^8$, o $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2R^7$, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5R^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{CONR}^5R^6$ y $-\text{CONR}^5R^8$, R^2 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y n es 2

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es hidrógeno o $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C=N-OH}$, $-\text{C=N-O(alquilo(C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5R^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{CONR}^5R^6$, $-\text{CONR}^5R^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2R^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^8$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5R^8$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y n es 2

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), o $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C=N-OH}$, $-\text{C=N-O(alquilo(C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5R^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{CONR}^5R^6$, $-\text{CONR}^5R^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2R^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^8$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5R^8$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y n es 2

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-\text{CO}_2R^{12}$ y $-\text{CONR}^5R^8$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C=N-OH}$, $-\text{C=N-O(alquilo(C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5R^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{CONR}^5R^6$, $-\text{CONR}^5R^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2R^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^8$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5R^8$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-\text{alqueno}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquino}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y n es 2

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a

17A
17/9

tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₇) y -heterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), y -Oheterociclilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ es -NR⁵R⁶ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ se selecciona de -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, y -SO₂NR⁵R⁶, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₉), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁸, R² es -alquilo (C₁-C₆), y n es 2

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R¹ es -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, o -NR¹²SO₂R⁷, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹²,

125
180

-cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-CN$,
5 -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6)
10 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterociclilo (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,
15 halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1
20 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-CO_2R^{12}$ y $-CONR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$,
25 $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es -alquilo (C_1-C_6), y n es 2

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y -alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),
35 opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del

176
181

grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}=\text{N-OH}$, $-\text{C}=\text{N-O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^5\text{R}^6$, y $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^7$, en el que

5 dichos restos de R^2 $-\text{alquenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y $-\text{alquinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , y n es 2

La invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, y $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,

10 halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,

15 hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), y $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$) y $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente

20 seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

La invención también contempla compuestos de fórmula 1, en la que R^1 se selecciona de $-\text{Oalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{Ocicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), y $-\text{Oheterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$),

25 opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la que R^1 es

30 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_7$), $-\text{heterociclilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_9$), $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

Un^a realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula 1, en la

35 que R^1 se

182-177

selecciona de $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, y $-SO_2NR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es hidrógeno, y n es 2

5 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula 1, en la que R^1 es $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, o $-NR^{12}SO_2R^7$, opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$ y $-CONR^5R^8$, R^2 es
10 hidrógeno, y n es 2

También se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es hidrógeno o $-alquilo$ (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-alqueno$ (C_2-C_6), $-alquino$ (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(alquilo(C_1-C_6))$,
15 $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-alqueno$ (C_2-C_6) y $-alquino$ (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es hidrógeno, y n es 2

20 Además se proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R^2 es $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), o $-heterociclilo$ (C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-alqueno$ (C_2-C_6), $-alquino$ (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(alquilo(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$,
25 $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-alqueno$ (C_2-C_6) y $-alquino$ (C_2-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{12} , R^1 es hidrógeno, y n es 2

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1, en la
30 que R^2 es $-CO_2R^5$ y $-CONR^5R^6$ opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-NO_2$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-alqueno$ (C_2-C_6), $-alquino$ (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(alquilo(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$,
35 $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en el que dichos restos de R^2 $-alqueno$ (C_2-C_6) y

18/3 178

-alquino (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹², R¹ es hidrógeno, y n es 2

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ y R² se consideran juntos con el(los) átomo(s) de carbono a los que están
5 unidos para formar un -cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y
10 -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) de dicho grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹²

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ y R² se consideran junto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están unidos para formar un -heterociclilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres restos
15 seleccionados del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) de dicho
20 grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹²

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ y R² se consideran juntos con el(los) átomo(s) de carbono a los que están unidos para formar un -cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno a tres
25 restos seleccionados del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆) de dicho grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹², y n es 1

30 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula 1, en la que R¹ y R² se consideran junto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están unidos para formar un -heterociclilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -NO₂, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)),
35 -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶,

1841A

-CONR⁵R⁸, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁸, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁸, y -NR¹²SO₂R⁷, en el que dichos restos -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) de dicho grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹², y n es 1

En una realización prefenda, R⁴ es un sustituyente seleccionado del grupo que
 5 consiste en hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₆), en el que dichos sustituyentes R⁴ -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), y -heterociclilo (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₆), -CN, -NR⁵R⁸, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², y
 10 -CONR⁵R⁸, con la condición de que un heteroátomo de los sustituyentes de R⁴ anteriores no puede estar unido a un átomo de carbono sp³ unido a otro heteroátomo, y en el que R⁵ y R⁸ de dicho grupo -CONR⁵R⁸ se pueden considerar junto con los átomos a los que están unidos para formar un -cicloalquilo (C₃-C₁₀) o -heterociclilo (C₂-C₆)

En una realización prefenda adicional, R⁴ es hidrógeno

15 Además, la invención proporciona un compuesto de fórmula 1, en la que R⁵ y R⁶ son cada uno sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido como se ha descrito antes

Son realizaciones específicas de la presente invención compuestos seleccionados de

20 N-(1-Metil-1-fenil-etil)-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida,

3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida,

25 5-{4-[3-(Trifluoro-metanosulfonil)-bencilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(Piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 N-(3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

3-Oxo-3-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-il)-propionitrilo,

35 5-{4-[3-(1,1 -Dioxo-1N⁶-isotiazolidin-2-il)-propilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

- 5-[4-(2-Metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 N-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- N-{4-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butil}-metanosulfonamida,
- 10 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- Éster de 3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenilo del ácido metanosulfónico,
- 15 N-{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(4-Fluoro-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- 20 5-{4[(5-Oxo-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona
- N-(4-Metoxi-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- 25 N-(4-Metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-[4-(3-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Trifluoroacetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-{4-[(1-Metanosulfonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-(4-metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,

186 181

- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 5 5-{4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 5-{4-[(4-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 10 Éster de terc-butilo del ácido {2,2-dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin 4-ilamino]-propil}-carbámico
 5-[4-(3-Isopropoxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 5-{4-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 5-[4-(2-Etil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(Tetrahidro-furan-2R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 5-{4-[(Tetrahidro-furan-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 5-{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 5-{4-[(Adamantan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(Adamantan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-[4-(2-Metoxi-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 5-{4[(endo-Biciclo[2 2 1]hept-5-en-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

- Éster de dimetilo del ácido (3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencil)-fosfónico,
 5-[4-(3-Metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 5-{4-[(2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(4-Metoxi-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- 5-{4-[(4-Etanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 10 5-{4-[(4-(Propano-2-sulfonil)-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Acetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 5-{4-[(4-Propionil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-(2,2-Dimetil-propionil)-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- Éster de metilo del ácido 2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-morfolina-4-carboxílico,
- 20 5-{4-[(4-Metoxiacetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(3-Etanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(Pirimidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-{4-[(Pirazin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Isobutiril-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 5-[4-(3,3-Dimetil-2-oxo-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1,2-Dimetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 10 5-[4-(2-Metoksi-1-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[2-(1,1-Dioxo-1N⁶-isotiazolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(3-Metilamino-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 5-{4-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(6-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[3-(1,1-Dioxo-1,1,6-isotiazolidin-2-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1R-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-(4-Isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-(4R-sec-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-(4S-sec-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(2-Metilamino-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1S-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-{4-[(2-Metanosulfonilmetil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-(4-Propilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

189/104

- 5-[4-(1-hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[(5-Metanosulfonil-pindin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 5-[4-[(Pindin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1,3-Dimetil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Isopropil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 10 5-[4-(1 S-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Ciclohexil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 15 5-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 5-[4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(2-Hidroxi-1S-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-[4-(2-Hidroxi-1S-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1R-hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1-Pirimidin-4-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-[4-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1-tiofen-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

- 5-[4-(2-Piperidin-2-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(Isobutil-metil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- N-Etil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- 10 5-[4-(2-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Isopropil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-[4-[(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 5-[4-[(1-Pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[2R-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-[2S-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 5-[4-(3-Metilsulfanil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1S-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-[4-(2-Hidroxi-1R-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1R-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Etil-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida,
- 30 5-[4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1S-hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 35 5-[4-(3,5-Dinitro-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-

- indol-2-ona,
- N-(2-([2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-metanosulfonamida,
- N-Isopropil-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil)-metanosulfonamida,
- 5 5-[4-(2-Hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(1R-Hidroxi-metil-3-metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 10 5-[4-(1S-Hidroxi-metil-3-metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-((1-Metanosulfonil-piperidin-2S-ilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-((1-Metanosulfonil-pirrolidin-2R-ilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 5-[4-(Metil-piridin-2-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-((3-Metanosulfonil-bencil)-metil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 N-Metil-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-[4-(Metil-piridin-3-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-((1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-metil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-[4-(Metil-piridin-4-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-(4-Ciclopentilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(2,6-Dimetoxi-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-[4-((1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona y
- 5-[4-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

192/188

- Algunas realizaciones preferidas de la invención son compuestos seleccionados de
- 5-4-[(1-Metanosulfonil-pipendin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- 5 N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 5-4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 10 5-4-[(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-(3-Metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(1-Metanosulfonil-pipendin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 N-Isopropil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- N-Ciclohexil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 20 5-4-[2-(1-Metanosulfonil-pipendin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Isopropil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- 5-4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 25 5-(4-ciclopentilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico,
- 2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-acetamida,
- 30 N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- 5-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[2-Hidroxi-2-(1-metanosulfonil-pipendin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 35

- 3-Oxo-3-(3-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-piperidin-1-il)-propionitrilo,
- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(5-Oxo-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(3-Isopropoxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(Adamantan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-{2,2-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 5-{4-[(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(3-Metanosulfonil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- Éster de etilo del ácido 3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propiónico,
- 5-{4-[(1-Etil-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 2,N-Dimetil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-butiramida,
- 2-Metoxi-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-acetamida,

- 5-{4-[2-(1-Acetil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(1-Pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida,
- 10 N-(3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(4-Metoxi-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- 15 5-[4-(3-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-(4metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-{4-[(4-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 20 5-{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- Éster de dimetilo del ácido (3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencil)-fosfónico,
- 25 5-{4-[(Piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[5-Trifluorometil-4-(2-trifluorometil-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[4-(3-Etanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 30 5-{4-[(pirimidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-{4-[(pirazin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

- N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- 5-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(6-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(2-Metanosulfonilmetil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(5-Metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-4-(2-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-4-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(5-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,
- 5-4-[(3-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-4-(3-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona, 5
- 4-[(Isocroman-1-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

175 AL

5-{4-[2-(Piridin-3-iloxi)-propilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5 { 5-{4-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[2-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

10 5-{4-[2-(1H-Benzimidazol-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(5-fenil-4H-[1,2,4]itiazol-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-(2-Metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

20 N-(3-Metanosulfonilamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida, y

N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida

La realización preferida de la presente invención se selecciona de

25 5-{4-(3-metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico,

5-{4-[(Isocroman-1-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 5-{4-[2-(Piridin-3-iloxi)-propilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida,

35 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-(3-[(2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,

5 5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-(3-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

10 5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

5-{4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 5-{4-[(4-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-(3-Isopropoxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

20 5-{4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-(4-Fluoro-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

25 5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(6-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 5-{4-[(5-Metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-(2-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[(1-Pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

1987

5-{4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5 N-(2-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

10 N-Metil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-{4-(2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 5-{4-[(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[2-Hidroxi-2-(1-metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona, y

20 N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-metanosulfonamida

Algunas realizaciones específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos

N-Metil-N-{3-[(metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino))-metil]-fenil}-metanosulfonamida,

25 N-Metil-N-{4-metil-3-[(metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino))-metil]-fenil}-metanosulfonamida,

N-(5-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

30 N-(3-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-(4-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-(2-Metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-[4-(3-Metanosulfonil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5 N-(3-Metanosulfonilamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

10 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-{4-(((1S,2R)-2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 5-[4-(((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-[4-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

20 N-(3-(Metanosulfonil-metil-amino)-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

5-{4-[(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

25 N-(3-Fluoro-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

5-{4-[2-((S)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 5-{4-[(1-Hidroxi-ciclobutilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-{4-[2-((R)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-(2-Fluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

N-(4-Fluoro-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

5 N-(2,2-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-N-metil-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

10 N-(2,4-Difluoro-6-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

5-[4-((R)-1-Metanosulfonil-pipendin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(6-metil-3-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

15 N-Metil-N-(5-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-3-il)-metanosulfonamida,

5-[4-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

20 5-[4-[Metil-((R)-1-fenil-etil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-(4-Bencilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-(4,6-Dimetil-3-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida,

5-(4-terc-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

25 5-[4-((R,5S,6S)-3-Metanosulfonil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(3-metil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butil)-metanosulfonamida,

30 N-(6-Metil-3-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

5-[4-((2-Metanosulfonil-pindin-4-ilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Amida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,

2/1/195

N-(3-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-propil)-metanosulfonamida,

N-(2-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-etil)-metanosulfonamida,

5 5-[4-(2-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Dimetilamida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,

10 N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

Metil-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

15 N-Etil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

N-{1,1-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

20 N-(5,6-Dimetil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida,

5-{4-[[[(R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-ilmetil]-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

(2-{[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico,

25 5-{4-[2-((R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Metil-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pindin-2-il)-amida del ácido etanosulfónico,

30 Trifluoro-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

metil-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-Etil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,

202 196

- Metil-(5-metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- Etil-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- 5 Etil-(5-metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- N-Etil-N-(5-metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-metanosulfonamida,
- (5-Metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- 10 (3-Metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- Metil-(3-metil-2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,
- 15 Metilamida del ácido 2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,
- {3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico,
- C-Metanosulfonil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,
- 20 {2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido etanosulfónico,
- C-Metanosulfonil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,
- 25 N-Metil-N-(4-metil-3-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-píridin-2-il)-metanosulfonamida,
- 5-(4-([1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilmetil]-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- {3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico,
- 30 N-Metil-N-(4-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-Ciclopropil-N-(2-([2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil)-fenil)-metanosulfonamida,

2/3/17

- N-Metil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,
- 5 N-Metil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-4-il)-metanosulfonamida,
- N-Ciclopropil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- 10 N-Metil-N-(6-metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,
- 5-{4-{[2-Metanosulfonilmetil-piridin-3-ilmetil]-amino}-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 N-Metil-N-(4-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(3-metil-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(5-metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- 20 N-Metil-N-(4-metil-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(2-metil-5-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,
- 25 N-Metil-N-(5-metil-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(6-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,
- 30 N-Metil-N-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(4-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

20/10/18

N-Metil-N-(3-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida,

5 N-Metil-N-(6-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

10 N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

15 N-Metil-N-(5-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

20 N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida,

25 N-Metil-N-(2-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

30 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

5 N-Metil-N-(5-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

10 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida, y

N-Metil-N-(6-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida

15 Esta invención también se refiere a un método para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo. En una realización de este método,
20 el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitar, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del
25 cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de
30 riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una realización, el método comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, que es eficaz para tratar dicho
35 tumor sólido cancerígeno. En una realización preferida el tumor sólido es cáncer de

206 100

pecho, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, pancreático, de ovario, de piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular, y de vejiga

5 En otra realización de dicho método, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitar, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis

10 Esta invención también se refiere a un método de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, combinado con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos

15 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

20 En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitar, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es

25

30

297 201

una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitar, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis

Esta invención también se refiere a un método para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad
5 de un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, combinado con otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores
10 de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos. La invención también contempla una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo en el que la composición incluye un compuesto de fórmula 1, como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar el
15 crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.

Esta invención también se refiere a un método para el tratamiento de un
20 trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar dicho trastorno, combinado con
25 uno o más agentes antitumorales listados antes. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma, trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, presunto síndrome de histoplasmosis ocular, y neovascularización de la retina por retinopatía diabética proliferativa, artritis reumatoide, trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget,
30 hipercalcemia humoral maligna, hipercalcemia por tumores metastáticos del hueso, y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides, reestenosis coronaria, y algunas infecciones microbianas incluyendo las asociadas con patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, especie *Yersinia*, *Bordetella pertussis*, y grupo A de estreptococos.

Esta invención también se refiere a un método (y a una composición farmacéutica) para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, combinado con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades juntas son eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo

Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteasa 9 de la matriz), e inhibidores de la COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden usar junto con un compuesto de fórmula 1 en los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria. Los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen CELEBREX® (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), y Arcoxia (etoricoxib). Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteasas de la matriz útiles en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre, 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo, 1996), solicitud de patente europea nº 97304971 1 (presentada el 8 de julio, 1997), solicitud de patente europea nº 99308617 2 (presentada el 29 de octubre, 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero, 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero, 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto, 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto, 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto, 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio, 1998), solicitud de patente europea 606 046 (publicada el 13 de julio, 1994), publicación de patente europea 931 788 (publicada el 28 de julio, 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo, 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre, 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre, 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio, 1999), solicitud internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio, 1998), solicitud de patente europea No. 99302232 1 (presentada el 25 de marzo, 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9812961 1 (presentada el 3 de junio, 1999), solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/148,464 (presentada el 12 de agosto, 1999), patente de Estados Unidos 5 863 949 (expedida el 26 de enero, 1999), patente de Estados Unidos 5 861 510 (expedida el 19 de enero, 1999), y publicación de patente europea 780 386 (publicada el 25 de junio, 1997), todos los cuales se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que no tienen o tienen poca actividad inhibidora frente a MMP-1. Los más preferidos son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteasas de

20203

la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13)

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles combinados con los compuestos de la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos citados en la siguiente lista

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico,

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3 2 1]octano-3-carboxílico,

10 hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-4-carboxílico,

15 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propínico,

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-4-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-3-carboxílico,

20 hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico,

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico,

25 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-amino]-propiónico,

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3 2 1]octano-3-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3 2 1]octano-3-carboxílico, y

30 hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

y sales, solvatos y profármacos de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables.

También se pueden combinar con un compuesto de fórmula 1, inhibidores de VEGF, por ejemplo, SU-11248, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc of South San

2/009

Francisco, California, USA) Se describen inhibidores de VEGF, por ejemplo, en la patente internacional WO 99/24440 (publicada el 20 de mayo, 1999), solicitud de patente PCT PCT/IB99100797 (presentada el 3 de mayo, 1999), en WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto, 1995), WO 99/61422 (publicada el 2 de diciembre, 1999),
 5 patente de Estados Unidos 5 834 504 (expedida el 10 de noviembre, 1998), WO 98/50356 (publicada el 12 de noviembre, 1998), patente de Estados Unidos 5 883 113 (expedida el 16 de marzo, 1999), patente de Estados Unidos 5 886 020 (expedida el 23 de marzo, 1999), patente de Estados Unidos 5 792 783 (expedida el 11 de agosto, 1998), patente de EE UU nº US 6 653 308 (expedida el 25 de noviembre, 2003), WO
 10 99/10349 (publicada el 4 de marzo, 1999), WO 97/32856 (publicada el 12 de septiembre, 1997), WO 97/22596 (publicada el 26 de junio, 1997), WO 98/54093 (publicada el 3 de diciembre, 1998), WO 98/02438 (publicada el 22 de enero, 1998), WO 99/16755 (publicada el 8 de abril, 1999), y WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998), todas las cuales se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia
 15 Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF son IM862 (Cytran Inc of Kirkland, Washington, USA), Avastin, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc of South San Francisco, California, y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California)

Se pueden administrar combinados con un compuesto de fórmula 1, inhibidores
 20 del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc of The Woodlands, Texas, USA) y 2B-1 (Chiron) Dichos inhibidores de erbB2 incluyen Herceptin, 2C4, y pertuzumab Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en las patentes internacionales WO 98/02434 (publicada el 2 de enero, 1998), WO 99/35146 (publicada el 15 de julio, 1999),
 25 WO 99/35132 (publicada el 15 de julio, 1999), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998), WO 97/13760 (publicada el 17 de abril, 1997), WO 95/19970 (publicada el 27 de julio, 1995), patente de Estados Unidos 5 587 458 (expedida el 24 de diciembre, 1996), y patente de Estados Unidos 5 877 305 (expedida el 2 de marzo, 1999), cada una de las cuales se incorpora en esta memoria en su totalidad como
 30 referencia También se describen inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117 341, presentada el 27 de enero, 1999, y en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117 346, presentada el 27 de enero, 1999, las cuales se incorporan ambas en esta memoria en su totalidad como referencia Otros inhibidores del receptor erbb2 incluyen TAK-165
 35 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome)

2/1/01

Se ha mostrado que otros compuestos diferentes, tales como derivados de estireno, también tienen propiedades inhibitoras de tirosina-quinasa, y algunos inhibidores de tirosina-quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patentes europeas, concretamente EP 0566226 A1 (publicada el 20 de octubre, 1993), EP 0602851 A1 (publicada el 22 de junio, 1994), EP 0635507 A1 (publicada el 25 de enero, 1995), EP 0635498 A1 (publicada el 25 de enero, 1995), y EP 0520722 A1 (publicada el 30 de diciembre, 1992), se refieren a algunos derivados bicíclicos, en particular a derivados de quinazolina, que tienen propiedades anticancerígenas que resultan de sus propiedades inhibitoras de la tirosina-quinasa. Además, la solicitud de patente internacional WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre, 1992), se refiere a algunos compuestos de anillo y heteroanillo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de tirosina-quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular anómala. Las solicitudes de patentes internacionales WO 96/116960 (publicada el 6 de junio, 1996), WO 96/109294 (publicada el 6 de marzo, 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto, 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero, 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998), y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero, 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina-quinasa, que son útiles para el mismo propósito. Otras solicitudes de patentes que se refieren a compuestos anticancerígenos son la solicitud de patente internacional WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto, 2000), EP 1029853A1 (publicada el 23 de agosto, 2000), y WO 01/198277 (publicada el 12 de diciembre, 2001) las cuales se incorporan todas en la presente memoria en su totalidad como referencia.

Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la enzima proteína fosfatasa e inhibidores del receptor de tirosina-quinasa PDGFR, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patentes de Estados Unidos 09/221946 (presentada el 28 de diciembre, 1998), 09/454058 (presentada el 2 de diciembre, 1999), 09/501163 (presentada el 9 de febrero, 2000), 09/1539930 (presentada el 31 de marzo, 2000), 09/202796 (presentada el 22 de mayo, 1997), 09/384339 (presentada el 26 de agosto, 1999), y 09/383755 (presentada el 26 de agosto, 1999), y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patentes provisionales de Estados Unidos 60/168207 (presentada el 30 de noviembre, 1999), 60/170119 (presentada el 10 de diciembre, 1999), 60/177718 (presentada el 21 de enero, 2000), 60/168217 (presentada el 30 de noviembre, 1999), y

2/2

60/200834 (presentada el 1 de mayo, 2000) Cada una de las solicitudes de patentes y solicitudes de patentes provisionales anteriores se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia

5 También se puede usar un compuesto de fórmula 1 con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluyendo, pero sin limitar, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 asociado al linfocito citotóxico), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4, y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la proteína farnesil-transferasa, por ejemplo, los inhibidores de la proteína farnesil-
10 transferasa descritos en las referencias citadas en la sección de "Antecedentes", véase antes Los anticuerpos de CTLA4 que se pueden usar en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/113 647 (presentada el 23 de diciembre, 1998) que se incorpora en la presente invención en su totalidad como referencia

15 Un compuesto de fórmula 1 se puede aplicar como una sola terapia o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas, por ejemplo, de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida, antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinósido de citosina e hidroxurea, o, por
20 ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descrito en la solicitud de patente europea n° 239362 tal como el ácido N-(5-L-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina, enzimas, por ejemplo, interferón, y antihormonas, por
25 ejemplo, antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos, tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida)

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o combinados con uno o más de una variedad de agentes anticancerígenos o agentes auxiliares Por
30 ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con agentes citotóxicos, p ej, uno o más seleccionados del grupo que consiste en una camptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, SU-1 1248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevec), Erbitux, gefitinib (Iressa), y sus combinaciones La
35 invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto

2/3/2002

con terapia hormonal, p ej , exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar, y sus combinaciones Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o combinado con uno o más productos auxiliares, p ej , un producto seleccionado del grupo que consiste en

5 Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o sus combinaciones Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento

Los compuestos de la invención se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales obtenidos de

10 plantas, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina-quinasa, anticuerpos, interferones, y/o modificadores de la respuesta biológica En relación con esto, a continuación se da una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos de la invención

- 15 • Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan, N-óxidos de mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuaona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida, y mitolactol, los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen,

20 pero no se limitan, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satrplatino,
- 25 • Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solos o combinados con leucovorina, tegafur, UFT, doxifludina, carmofur, citarabina, octofato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalan, nelarabina, nolatrexed, octofato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina, o por ejemplo, uno de los

30 antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico,
- 35 • Los antibióticos incluyen, pero no se limitan aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C,

2/12/2018

- nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, vairubicina o zinostatina,
- 5 • Agentes de terapia hormonal, por ejemplo, exemestana (Aromasin), Lupron, anastrozol (Anmidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara), o anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil) propionanilida) y sus combinaciones,
 - 10 • Las sustancias antitumorales obtenidas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel,
 - 15 • Los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxicos incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecanna, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, y topotecan, y sus combinaciones,
 - 20 • Las compuestos inmunológicos incluyen interferones y muchos otros agentes potenciadores de la inmunidad Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la o interferón gamma-n1 Otros agentes incluyen filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna contra el melanoma (Corixa), moigramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleucina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge,
 - 25 • Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células de los tejidos, para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral Dichos agentes incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanilo, o ubenimex
 - 30

21/5 2019

- Otros agentes anticancerígenos incluyen alitretinoina, ampligen, atrasentan, bexaroteno, bortezomib, Bosentan, calcitriol, exisulind, finastenda, fotemustina, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotna, TI-K-286, Velcade, Tarceva, o tretinoina,
 - Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, squalamina, ukrain y Vitaxin,
 - Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero no se limitan, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, u oxaliplatino,
 - Los derivados de camptotecina incluyen, pero no se limitan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, innotecan, SN-38, edotecarina, y topotecan,
 - Son inhibidores de la tirosina-quinasa Iressa o SU5416,
 - Los anticuerpos incluyen Herceptin, Erbitux, Avastin, o Rituximab,
 - Los interferones incluyen interferón alfa, interferon alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1,
 - Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células de los tejidos, para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanilo, o ubenimex y Otros agentes antitumorales incluyen mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, o tretinoina
- "Crecimiento celular anómalo", tal como se usa en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (p ej, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o mediante la sobreexpresión de la tirosina-quinasa de un receptor, (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de una tirosina-quinasa, (4) cualesquiera tumores que proliferen por tirosina-quinasas de receptores, (5) cualesquiera tumores que proliferen por la activación aberrante de la senna/treonina quinasa, y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades

21/6/20

proliferativas en las que se produce la activación aberrante de la senna/treonina quinasa

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las proteína tirosina-quinasa FAK, y por lo tanto están todos adaptados al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (p ej , anticancerígenos), antitumorales (p ej , eficaces frente a tumores sólidos), antiangiogénesis (p ej , paran o evitan la proliferación de vasos sanguíneos) en mamíferos, particularmente seres humanos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos humanos tales como tumores malignos y benignos del hígado, riñón, vejiga, pecho, gástricos, de ovario, colorrectal, próstata, pancreático, pulmonar, vulva, tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, cabeza y cuello, y otros estados hiperplásicos tales como hiperplasia benigna de la piel (p ej , psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (p ej , HBP). Además, se espera que un compuesto de la presente invención pueda tener actividad frente a una variedad de leucemias y linfoides malignos.

En una realización preferida de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, ginecológicos, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de células escamosas, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, cerebro, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización más preferida, el cáncer se selecciona de un tumor sólido, tal como, pero sin limitar, de pecho, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, pancreático, ovario, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular, y vejiga.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos adicionales en los que están implicadas expresión,

27/11/11

interacciones ligando/receptor o activación o señalización aberrantes de sucesos relacionados con diferentes proteínas tirosina-quinasa. Dichos trastornos pueden incluir los de naturaleza neuronal, glial, astrocita, hipotalámica, y otros glandulares, macrófago, epitelial, estomacal, y blastocélico, en los que está implicada la función, expresión, activación o señalización aberrante de las tirosina-quinasa erbB. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad terapéutica en trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos, que implican tirosina-quinasa tanto identificadas como todavía no identificadas que son inhibidas por los compuestos de la presente invención.

10 Un aspecto particular de esta invención se dirige a métodos para tratar o prevenir un estado que se presenta con una masa ósea baja en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad para tratar un estado que se presenta con una masa ósea baja, de un compuesto de Fórmula I o una sal de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable.

15 Esta invención se dirige particularmente a dichos métodos en los que el estado que se presenta con una masa ósea baja es osteoporosis, fragilidad, una fractura osteoporótica, un defecto óseo, pérdida ósea idiopática en la infancia, pérdida ósea alveolar, pérdida ósea mandibular, fractura ósea, osteotomía, periodontitis o crecimiento prostático hacia dentro.

20 Un aspecto particular de esta invención se dirige a métodos para tratar la osteoporosis en un mamífero (incluyendo un ser humano) que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad para tratar la osteoporosis, de un compuesto de Fórmula I o una sal de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para tratar una fractura ósea o una fractura osteoporótica en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad para tratar una fractura ósea o para tratar una fractura osteoporótica, de un compuesto de Fórmula 1, o una sal de dicho compuestos farmacéuticamente aceptable.

30 El término "osteoporosis" incluye osteoporosis primaria, tal como osteoporosis senil, postmenopáusica y juvenil, así como osteoporosis secundaria, tal como osteoporosis debida a hipertiroidismo o síndrome de Cushing (debido a uso de corticoides), acromegalia, hipogonadismo, disosteogénesis, e hipofosfatasaemia.

El término "tratar", como se emplea en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o estado al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento", como se emplea en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente más arriba.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en lo que antecede, asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

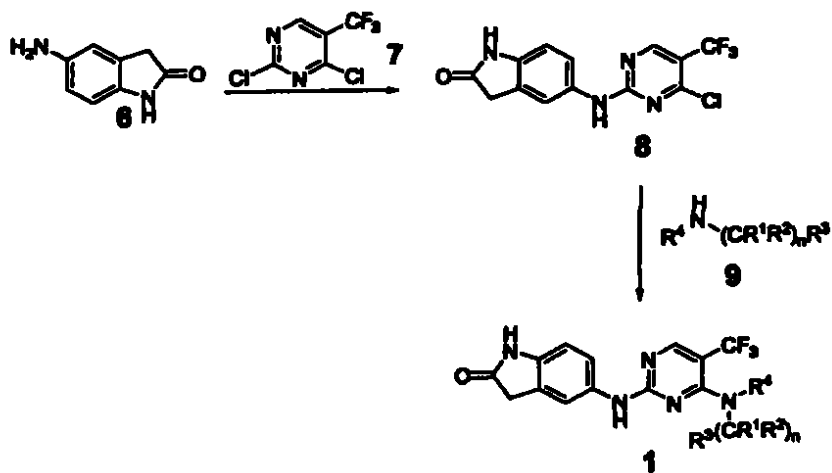
La invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en lo que antecede, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para los usos terapéuticos mencionados, la dosificación variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferiblemente de 1 mg a 250 mg, más preferiblemente de 10 mg a 100 mg.

La presente invención también abarca composiciones de liberación sostenida.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar usando la ruta sintética indicada en el Esquema 1. Los sustituyentes en el Esquema 1 tienen los mismos significados que los sustituyentes definidos para la fórmula 1.



Esquema 1

Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar partiendo de 5-amino-oxindol (6) y pirimidina (7). La combinación del compuesto 7 con un ácido de Lewis a temperaturas en el intervalo de -15 a 45°C durante un periodo de tiempo de 10-60 minutos, en un disolvente inerte (o mezcla de disolventes), seguido de adición del compuesto 6 y una base adecuada, proporciona después de un periodo de 1-24 h la 4-cloropirimidina intermedia (8) con alto rendimiento. Los ejemplos de disolventes inertes incluyen, pero no se limitan, THF, 1,4-dioxano, n-BuOH, i-PrOH, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Los ejemplos de bases adecuadas usadas pueden incluir, pero no se limitan, (i) bases orgánicas no nucleófilas, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, (ii) bases inorgánicas tales como carbonato potásico o carbonato de cesio, o (iii) bases unidas a resinas, tales como MP-carbonato.

Los ejemplos de ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan, sales de haluro de magnesio, cobre, cinc, estaño o titanio. En la siguiente reacción el producto intermedio 8 se hace reaccionar con una amina de fórmula 9, en forma pura o en presencia de un disolvente inerte (o mezcla de disolventes), a temperaturas en el intervalo de 0 a 150°C, para proporcionar los compuestos de fórmula 1. Opcionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan, THF, 1,4-dioxano, DMF, N-metil-pirrolidinona, EtOH, n-BuOH, i-PrOH, diclorometano, 1,2-dicloroetano, DMSO o acetonitrilo. Las bases adecuadas son como las que se han indicado antes.

Los compuestos de la presente invención se puede transformar sintéticamente en otros compuestos de la invención por técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Sólo con el propósito de ilustrar y sin limitación, dichos métodos incluyen

a) eliminación de un grupo protector, por métodos indicados por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley y Sons, New York, 1991, p. ej., eliminación de un grupo protector BOC con una fuente de ácido, tal como HCl o ácido trifluoroacético.

b) desplazamiento de un grupo lábil (haluro, mesilato, tosilato, etc.) con grupos funcionales tales como, pero sin limitar, una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol, para formar una amina secundaria o terciaria, tioéter o éter, respectivamente.

c) tratamiento de fenil(o fenil sustituido)-carbamatos con aminas primarias o secundarias para formar las correspondientes ureas como según Thavonekham, B et al. Synthesis (1997), 10, p1189,

d) reducción de alcoholes propargílicos u homopropargílicos o aminas primarias protegidas con N-BOC a los correspondientes derivados E-aliílicos o E-homoaliílicos por tratamiento con bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio y sodio (Red-Al) como según Denmark, S E , Jones, T K J Org Chem (1982) 47, 4595-4597, o van Benthem, R A T M , Michels, J J , Speckamp, W N Synlett (1994), 368-370,

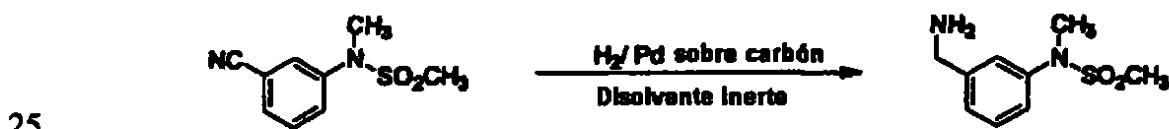
e) reducción de alquinos a los correspondientes derivados de Z-alqueno por tratamiento con hidrógeno gaseoso y un catalizador de Pd, como según Tomassy, B et al , Synth Commun (1998), 28, p1201

f) tratamiento de aminas primarias y secundarias con un isocianato, cloruro de ácido (u otro derivado de ácido carboxílico activado), cloroformiato de alquilarilo o cloruro de sulfonilo, para proporcionar la correspondiente urea, amida, carbamato o sulfonamida,

g) aminación reductora de una amina primaria o secundaria usando un aldehído o cetona y un agente de reducción adecuado

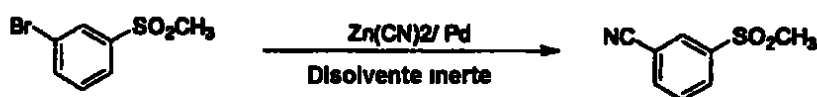
h) tratamiento de alcoholes con un isocianato, cloruro de ácido (u otro derivado de ácido carboxílico activado), cloroformiato de alquilo/anilo o cloruro de sulfonilo, para proporcionar el correspondiente carbamato, éster, carbonato o éster de ácido sulfónico

Las aminas de fórmula 9 se puede adquirir y usar directamente, o alternativamente pueden ser preparadas por un experto en la técnica usando transformaciones químicas habituales Por ejemplo, las arilalquilaminas o heteroarilalquilaminas se pueden preparar a partir del correspondiente nitrilo por hidrogenación catalítica usando catalizadores tales como Pd/C o níquel Raney o por reducción con hidruro de litio y aluminio (véase Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979)

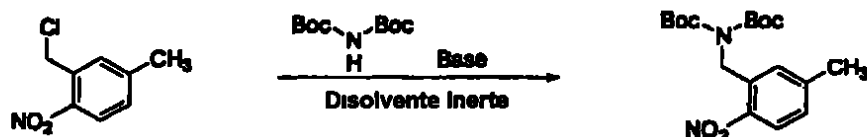


Los materiales de partida de nitrilo se puede adquirir o se pueden preparar a partir del correspondiente bromuro, yoduro o triflato de arilo/heteroarilo y Zn(CN)2 usando las condiciones de acoplamiento con Pd descritas por Tschaen, D M , et al , Synthetic Communications (1994), 24, 6, pp 887-890

27/2/21



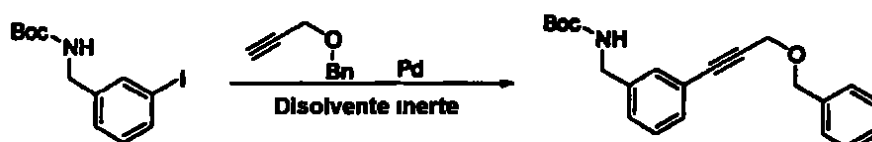
Alternativamente, las bencilaminas o heteroarilmetilaminas se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de arilalquilo o heteroarilalquilo y la sal de potasio de (BOC)₂NH (referencia) y posterior eliminación de los grupos BOC con ácido



5

Las aminas, formas protegidas de aminas, precursores de aminas y precursores de las formas protegidas de aminas de fórmula 9, se pueden preparar combinando el alquino, o estannano de alqueno, alquenoil-borano, ácido alquenoil-borónico, éster borónico adecuados, con el bromuro, yoduro o triflato de arilo o heteroarilo adecuado, usando las condiciones de acoplamiento con Pd descritas por Tsuji, J, Palladium Reagents y Catalysis, John Wiley y Sons 1999 y referencias citadas en éste

10



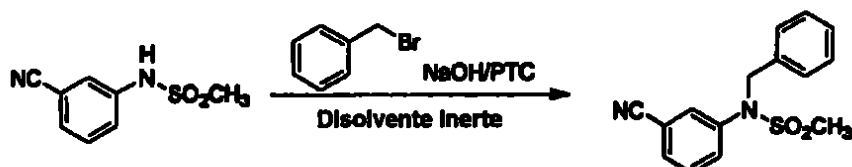
Las aminas adecuadamente protegidas de fórmula 9 se pueden convertir en aminas de fórmula 9 diferentes de acuerdo con métodos familiares para el experto en la técnica, por ejemplo, pero sin limitar

15

(a) oxidación de un tioéter a un sulfóxido o sulfona



(b) la N-alkilación de una sulfanilida se puede lograr por transferencia de fase usando las condiciones descritas por Brehme, R "Synthesis", (1976), pp113-114

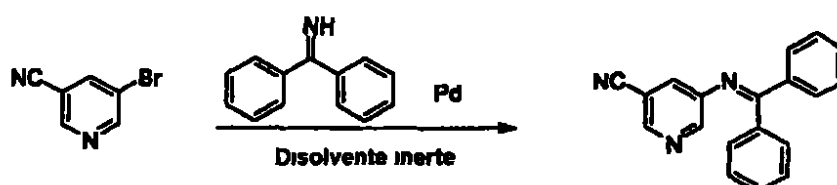


20

Como comprenderán los expertos en la técnica, la transformación química para convertir un haluro o triflato de arilo o haluro o triflato de heteroarilo en una amina aromática o heteroaromática, se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas actualmente en la bibliografía, véase Hartwig, J F "Angew Chem Int Ed" (1998), 37,

2/16

pp 2046-2067, Wolfe, J P , Wagaw, S , Marcoux, J F , Buchwald, S L , "Acc 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), pp131-209 y referencias citadas en estos Además, como comprenderán los expertos en la técnica, alternativamente, se pueden llevar a cabo las mismas transformaciones químicas de aminación de arilo o heteroarilo en precursores de nitrilo (o amida primaria) que proporcionan aminas de fórmula 5, después de la reducción del nitrilo (o amida) Las aminas protegidas de fórmula 5 se pueden convertir además en diferentes aminas de fórmula 5 de acuerdo con métodos familiares para el experto en la técnica



10

La actividad in vitro de los compuestos de fórmula 1 se puede determinar por el siguiente procedimiento Más particularmente, el siguiente ensayo proporciona un método para determinar si los compuestos de fórmula 1 inhiben la actividad de la tirosina-quinasa de la construcción FAK catalítica (410-689) El ensayo es un formato basado en ELISA, que mide la inhibición de la fosforilación de poli-glu-tyr por FAK (410-689)

15

El protocolo del ensayo tiene tres partes

- I Purificación y escisión de His-FAK(410-689)
- II Activación de FAK410-689 (a k a FAKcd)
- 20 III ELISA de la quinasa FAKcd

Materiales

- agarosa Ni-NTA (Qiagen)
- columna XK-1 6 (Amersham-Pharmacia)
- Imidazol 300 mM
- 25 - Columna preparativa Superdex 200 HiLoad 16/60 (Amersham Biotech)
- Anticuerpo Py20 conjugado con HRP anti-fosfotirosina (marcadores de transducción)
- FAKcd Purificada y activada en el sitio
- Sustrato de peroxidasa de micropocillo TMB (Oncogene Research Products #CL07)
- 30 - BSA Sigma #A3294
- Tween-20 Sigma #P1379

- DMSO Sigma #D-5879
- D-PBS Gibco #14190-037

Reactivos para la purificación

- Tampón A HEPES 50 mM, pH 7,0,
- 5 NaCl 500 mM,
- TCEP 0,1 mM
- Comprimidos de cóctel de inhibidor de proteasa Complete® (Roche)
- Tampón B HEPES 25 mM, pH 7,0,
- NaCl 400 mM
- 10 TCEP 0,1 mM
- Tampón C HEPES 10 mM, pH 7,5, Sulfato amónico 200 mM TCEP 0,1 mM

Reactivos para la activación

- FAK(410-689) 3 tubos de partes alícuotas congeladas con 150 µl/tubo para un total de 450 µl con 1,48 mg/ml (660 µg)
- 15 - His-Src(249-524) solución madre ~0,74 mg/ml en HEPES 10 mM, (NH₄)₂SO₄ 200 mM
- tampón de reacción de Src (Upstate Biotech)
- Tns-HCl 100 mM, pH 7,2,
- MgCl₂ 125 mM,
- 20 MnCl₂ 25 mM,
- EDTA 2 mM,
- Na₃VO₄ 250 µM,
- DTT 2 mM
- cóctel de Mn²⁺/ATP (Upstate Biotech)
- 25 MnCl₂ 75mM
- ATP 500 µM
- MOPS 20 mM, pH 7,2
- Na₃VO₄ 1 mM
- glicerol-fosfatasa 25 mM
- 30 EGTA 5 mM DTT 1 mM
- ATP solución madre 150 mM
- MgCl₂ solución madre 1 M
- DTT solución madre 1 M

Reactivos para el ELISA de la quinasa FAKcd

- 35 - Tampón de fosforilación

22/8

- HEPES 50 mM, pH 7,5,
 NaCl 125 mM,
 MgCl₂ 48 mM,
- Tampón de lavado TBS + Tween-20 al 0,1%
- 5 - Tampón de bloqueo
- Solución salina tamponada con Tris,
 BSA al 3%,
 Tween-20 al 0,05%, filtrado
- Tampón de revestimiento de placa
- 10 Poli-Glu-Tyr 50 mg/ml (Sigma #P0275) en solución salina tamponada
 con fosfato (DPBS)
- ATP ATP 0,1 M en H₂O o HEPES, pH 7
- Nota Tampón de ensayo de ATP
- Se prepara como ATP 75 µM en PBS, de forma que hay 80 µl en
- 15 un volumen de reacción de 120 µl = concentración final de ATP 50 µM

I. Purificación de His-FAKcd(410-689)

- 1 Se vuelven a suspender 130 g de pasta celular de baculovirus que
 contiene la proteína recombinante His-FAKcd410-689 sobreexpresada en 3 volúmenes
 (400 ml) de Tampón A,
- 20 2 Las células se lisan con un paso por un microfluidizador
- 3 Se separan los restos celulares por centrifugación a 40°C durante 35
 minutos a 14 000 rpm en un rotor Sorval SLA-1500
- 4 El líquido sobrenadante se transfiere a un tubo limpio, y se añaden 6,0
 ml de agarosa Ni-NTA (Qiagen)
- 25 5 La suspensión se incuba con un balanceo suave a 40°C durante 1 hora
- 6 La suspensión se centrifuga a 700 x g en un rotor de paletas giratorias
- 7 El líquido sobrenadante se descarta y las perlas de agarosa se vuelven a
 suspender en 20,0 ml de
 Tampón A
- 30 8 Las perlas se transfieren a una columna XK-16 (Amersham-Pharmacia)
 conectada a un sistema de FPLC®
- 9 Las perlas de agarosa se lavan con 5 volúmenes de columna de Tampón
 A y la columna se eluye con un gradiente por pasos de tampón A que contiene imidazol
 300 mM

2/15
2.9

10 Se lleva a cabo un intercambio de tampón de las fracciones eluidas al
Tampón B

11 Después del intercambio de tampón, se juntan las fracciones y se añade
tromina con una relación 1 300 (peso/peso) y se incuba toda la noche a 13°C para
5 separar el marcador de His N-terminal (His-FAK410-698 - FAK410-689 (a k a FAKcd))

12 La mezcla de reacción se vuelve a añadir a la columna de Ni-NTA
equilibrada con Tampón A y se recoge el flujo que pasa

13 El flujo pasado por la columna se concentra a 1,7 ml y se carga
directamente en una columna preparativa Superdex 200 HiLoad 16/60 equilibrada con
10 tampón C La proteína deseada eluye entre 85 - 95 ml

14 La proteína FAKcd se divide en partes alícuotas y se almacena
congelada a -80°C

II. Activación de FAK

1 A 450 µl de FAK(410-689) 1,48 mg/ml (660 µg) se añade lo siguiente 30
15 µl de His-Src(249-524) 0,037 mg/ml (1 µM)
30 µl de ATP 7,5 mM
12 µl de MgCl₂ 20 mM
10 µl de cóctel de Mn²⁺/ATP (UpState Biotech)
4 µl de DTT 6,7mM

20 60 µl de Tampón de reacción de Src (UpState Biotech)

2 La reacción se incuba durante al menos 3 horas a temperatura ambiente
En el tiempo t₀, prácticamente toda la FAK(410-689) está fosforilada una vez La
segunda fosforilación es lenta En t₁₂₀ (t = 120 minutes), se añade 10 µl de ATP 150
mM

25 T₀ = (Inicio) 90% de la FAK(410-689) fosforilada una vez (1 PO₄)
T₄₃ = (43 min) 65% fosforilada una vez (1 PO₄), 35% doblemente
fosforilada (2PO₄)
T₉₀ = (90 min) 45% 1 PO₄, 55% 2 PO₄
T₁₅₀ = 15% 1 PO₄, 85% 2 PO₄
30 T₂₁₀ = <10% 1 PO₄, >90% 2 PO₄ muestra desalinizada

3 Se añaden partes alícuotas de 180 µl del material desalinizado a la
columna de centrifugación de Ni-NTA y se incuba en la columna de centrifugación

4 Se centrifuga a 10k rpm (microfuga), durante 5 min para aislar y recoger
el flujo que pasa a través de la columna (FAK(410-689) activada) y se separa His-Src
35 (capturado en la columna)

276
220

III. ELISA de la quinasa FAKcd

- 1 Placas Nunc MaxiSorp de 96 pocillos se revisten con poli-glu-tyr (pGT) con 10 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$. Se preparan 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de pGT en PBS y se hacen partes alícuotas de 100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$. Las placas se incuban a 37°C toda la noche, el líquido sobrenadante se aspira, las placas se lavan 3 veces con tampón de lavado, y se seca antes de almacenar a 4°C.
- 2 Se preparan soluciones madre de los compuestos 2,5 mM en DMSO al 100%. Posteriormente las soluciones madre se diluyen 60X de la concentración final en DMSO al 100%, y se diluyen 1:5 en tampón de fosforilación de quinasa.
- 3 Se prepara una solución de trabajo de ATP 75 μM en tampón de fosforilación de quinasa. Se añaden 80 μl a cada pocillo para una concentración final de ATP 50 μM .
- 4 Se transfieren 10 μl de los compuestos diluidos (diluciones senadas 0,5log) a cada pocillo de la placa de ensayo de pGT, poniendo cada compuesto por triplicado en la misma placa.
- 5 La proteína FAKcd se diluye sobre hielo a 1:1000 en tampón de fosforilación de quinasa. Se dispensan 30 μl por pocillo.
- 6 Nota: Para cada lote de proteína se debe determinar previamente la linealidad y la dilución de proteína. La concentración de enzima seleccionada debería ser tal que la cuantificación de la señal del ensayo fuera aproximadamente 0,8-1,0 a una DO450, y en el intervalo lineal de la velocidad de la reacción.
- 7 Se prepara tanto un testigo sin ATP (ruido) como un testigo sin compuesto (señal).
- 8 (Ruido) una fila blanco de pocillos recibe 10 μl de compuestos diluidos 1:5 en DMSO, 80 μl de tampón de fosforilación (menos ATP) y 30 μl de solución de FAKcd.
- 9 (Señal) Los pocillos testigo reciben 10 μl de DMSO diluido 1:5 (menos compuesto) en tampón de fosforilación de quinasa, 80 μl de ATP 75 μM , y 30 μl de enzima FAKcd 1:1000.
- 10 La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos con agitación suave en un agitador de placa.
- 11 La reacción se termina por aspiración de la mezcla de reacción y lavado 3 veces con tampón de lavado.
- 12 El anticuerpo de fosfo-tirosina conjugado con HRP (pY20HRP) se diluye a 0,250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1:1000 de la solución madre) en tampón de bloqueo. Se dispensan 100 μl por pocillo, y se incuba con agitación durante 30min a t a.
- 13 El líquido sobrenadante se aspira y la placa se lava 3 veces con tampón de

227
221

lavado

14 Se añaden 100 µl por pocillo de solución de TMB a temperatura ambiente para iniciar el desarrollo del color. El desarrollo de color se termina después de aproximadamente 15-30 s por adición de 100 µl de H₂SO₄ 0,09 M por pocillo.

5 15 La señal se cuantifica por medición de la absorbancia a 450 nm en el lector de microplaca de BioRad o en un lector de microplaca que pueda leer a la DO450.

16 La inhibición de la actividad de la tirosina-quinasa dará como resultado una menor señal de absorbancia. La señal es típicamente 0,8-1,0 unidades DO. Los valores se describen como CI₅₀, concentración µM.

10 ELISA basado en células con FAK inducible: Protocolo final

Materiales:

Placas anti-conejo de cabra de 96 pocillos Reacti-Bind (Pierce Product#15135ZZ a 115,00 USD)

Anticuerpo policlonal de conejo FAKpY397 (Biosource #44624 a 315,00 USD)

15 IgG de conejo ChromePure, molécula entera (Jackson Laboratones #001-000-003 a 60/25 mg USD)

Anticuerpo monoclonal de ratón con clon de αFAK 2A7 de UBI (Upstate#05-182 a 289,00 USD)

20 IgG anti-ratón de cabra AffiniPure conjugada con peroxidasa (Jackson Labs #115-035-146 a 95/1,5 ml USD)

TBS SuperBlock (Pierce Product#37535ZZ a 99 USD)

Albúmina de suero bovino (Sigma #A-9647 a 117,95/100 g USD)

Sustrato de peroxidasa TMB (Oncogene Research Products #CL07-100 ml a 40,00 USD)

25 Ortovanadato sódico Na₃VO₄ (Sigma #S6508 a 43,95/50 g USD)

Sustrato MTT (Sigma # M-2128 a 25,95/500 mg USD)

Medio de crecimiento DMEM + FBS al 10%, P/S, Glu, Zeocina 750 µg/ml e higromicina 50 µg/ml

30 (Zeocina InVitrogen #R250-05 a 725 USD y Higromicina InVitrogen #R220-05 a 150 USD)

Mifepristona InVitrogen # HI 10-01 a 125 USD

Pelet de inhibidor de proteasa sin EDTA Complete® Boehringer Mannheim #1873580, Protocolo basado en células de FAK para la selectividad de fosfoFAKY397 dependiente de quinasa

35 Procedimiento:

278
222

Se desarrolló un ensayo basado en células con FAK inducible en formato ELISA para cnbar la sustancia química para identificar los inhibidores específicos de tirosina-quinasa El ensayo basado en células aprovecha el mecanismo del sistema GeneSwitchTM (InVitrogen) para controlar de forma exógena la expresión y fosforilación de FAK y el sitio de autofosforilación dependiente de quinasa en el resto Y397

La inhibición de la autofosforilación dependiente de quinasa en Y397 da como resultado una menor señal de absorbancia a DO450 La señal típicamente es 0,9-1,5 unidades a DO450, y el ruido cae en el intervalo de 0,08 a 0,1 unidades a DO450 Los valores se describen como CI50, concentración μM

El día 1 se hace crecer A431-FAKwt en matraces T175 El día anterior al que se lleva a cabo el ensayo con células con FAK, se siembran las células A431-FAKwt en medio de crecimiento en placas de 96 pocillos con fondo en U Las células se dejan agitar a 37°, CO₂ al 5%, durante 6 a 8 horas antes de la inducción de FAK Se prepara la solución madre de Mifepristona 10 μM en etanol al 100% Posteriormente la solución madre se diluye a 10 X de la concentración final en medio de crecimiento Se transfieren 10 μl de esta dilución (concentración final de Mifepristona 0,1 nM) a cada pocillo Las células se dejan agitar a 37°C, CO₂ al 5% toda la noche (12 a 16 horas) También se preparan los pocillos testigo sin la inducción por la Mifepristona de la expresión de FAK y fosforilación

El día 2, las placas anti-conejo de cabra se revisten con anticuerpo policlonal FAKpY397 fosfoespecífico 3,5 $\mu\text{g/ml}$ preparado en tampón de TBS SuperBlock, y las placas se dejan agitar en un agitador de placa a temperatura ambiente durante 2 horas Opcionalmente, los pocillos testigo se puede revestir con anticuerpo de captura testigo 3,5 $\mu\text{g/ml}$ (moléculas de IgG de conejo enteras) preparado en TBS SuperBlock Se lava el exceso de anticuerpo FAKpY397 3 veces usando tampón Las placas revestidas con anti-FAKpY397 se bloquean con 200 μl por pocillo de BSA al 3%/tampón de bloqueo con Tween al 0,5% durante 1 hora a temperatura ambiente en el agitador de placa Mientras se bloquean las placas, se preparan soluciones madre de los compuestos 5 mM en DMSO al 100% Posteriormente las soluciones madre se diluyen de forma seriada a 100X de la concentración final en DMSO al 100% Se hace una dilución 1 10 usando la solución 100X en el medio de crecimiento, y se transfieren 10 μl de las diluciones de compuesto adecuadas a cada pocillo que contiene células con FAK inducido o testigo A431 no inducidas, durante 30 minutos a 37°C, CO₂ al 5% Se prepara el tampón de lisis RIPA (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NP-40 al 1%, desoxicolato-

279
270
2

Na al 0,25%, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, NaF 1 mM, y un pelet de inhibidor de proteasa sin EDTA Complete® por 50 ml de solución. Al final de 30 minutos de tratamiento con compuesto, el compuesto se quita lavando 3 veces usando tampón de lavado TBS-T. Las células se lisan con 100 μl /pocillo de tampón RIPA.

- 5 De la placa revestida, se quita el tampón de bloqueo y se lava 3 veces usando tampón de lavado TBS-T. Usando un microdispensador automático para 96 pocillos, se transfieren 100 μl de lisato de células enteras (de la etapa 6) a las placas revestidas con FAKpY397 anti-conejo de cabra para capturar las proteínas fosfoFAKY397. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Las proteínas no unidas se quitan lavando 3 veces usando tampón de lavado TBS-T. Se prepara anticuerpo de detección de αFAK de UBI 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (dilución 1 2000) en BSA al 3%/tampón de bloqueo con Tween al 0,5%. Se dispensan 100 μl de solución de αFAK de UBI por pocillo y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se quita el exceso de anticuerpo αFAK de UBI lavando 3 veces usando tampón de lavado TBS-T. Se preparan 0,08 $\mu\text{g/ml}$ (dilución 1 5000) de anticuerpo anti-ratón conjugado con peroxidasa secundario (Anti-2MHRP). Se dispensan 100 μl por pocillo de la solución de anti-2MHRP y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se quita el exceso de anticuerpo anti-2MHRP lavando 3 veces con tampón de lavado TBS-T. Se añaden 100 μl por pocillo de solución de sustrato TMB a temperatura ambiente para permitir el desarrollo de color. La reacción de TMB se termina con 100 μl por pocillo de solución de parada de TMB (H_2SO_4 0,09 M) y la señal se cuantifica por medición de la absorbancia a 450 nm en el lector de microplaca BioRad.

- 25 **Se incorporan como referencia en la presente los ensayos adicionales de células con FAK del n° de expediente del apoderado PC11699 de Pfizer titulado "ENSAYO DE CÉLULAS CON QUINASAS DE ADHESIÓN FOCAL INDUCIBLES".**

- 30 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen una actividad in vitro cuando se determina por un ensayo de quinasa, p. ej., tal como el que se describe en esta memoria, que es menor que 500 nM. Preferiblemente, los compuestos tienen CI_{50} menores que 25 nM en el ensayo de quinasa, y más preferiblemente menor que 10 nM. En una realización preferida adicional, los compuestos presentan una CI_{50} en un ensayo basado en células con FAK, p. ej., tal como el que se describe en esta memoria, menor que 1 μM , más preferiblemente menor que 100 nM, y lo más preferiblemente menor que 25 nM.

Además también, el(los) siguiente(s) ensayo(s) se puede(n) usar para evaluar la capacidad de un compuesto de la presente invención para inhibir la osteoporosis y/o pérdida de masa ósea, como se ha descrito antes

(1) Efecto del compuesto de ensayo en el peso corporal, Composición corporal y densidad ósea en la rata hembra ovariectomizada e intacta vieja

Este ensayo se puede usar para ensayar los efectos de un compuesto de ensayo en un modelo de rata hembra ovariectomizada (OVX) o intacta vieja

Protocolo del estudio

Ratas hembra Sprague-Dawley son operadas en falso u OVX a los 18 meses de edad, mientras que un grupo de ratas es necrosado el día 0 para servir como testigo de los valores iniciales. Un día después de la cirugía, las ratas son tratadas con vehículo con compuesto de ensayo. El vehículo o compuesto de ensayo se administra dos veces a la semana (martes y viernes) por inyección subcutánea (s.c.), administrándose el compuesto de ensayo con una dosis media de 10 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (10 mg/kg/día).

Se administra a todas las ratas inyección s.c. de 10 mg/kg de calceína (Sigma, St. Louis, MO) para el marcador óseo fluorescente, 2 y 12 días antes de la necropsia. El día de la necropsia, se pesan todas las ratas tratadas con anestesia de ketamicina/xilazina y se someten a absorciometría de rayos X de doble energía (DXA, QDR-4500W, Hologic Inc., Waltham, MA) equipado con software de barrido corporal entero de rata para la determinación de la masa corporal magra y grasa. Las ratas son necrosadas, después se hace la autopsia y se obtiene sangre por pinchazo cardíaco. La metafisis femoral distal y eje femoral de cada rata se analizan por tomografía computerizada periférica cuantitativa (TCCp), y se determinan el contenido mineral óseo volumétrico total, trabecular y cortical, y la densidad.

Análisis por tomografía computerizada periférica cuantitativa (TCCp). Los fémures estirpados se escanean por una máquina de rayos X de TCCp (Stratec XCT Research M, Norland Medical Systems, Fort Atkinson, WI) con software versión 5.40. Se toma una sección transversal de 1 milímetro (mm) de grosor de la metafisis del fémur, a 5,0 mm (metafisis femoral proximal, un sitio de hueso reticular principal) y 13 mm (ejes femorales, un sitio de hueso cortical) proximal desde el extremo distal, con un tamaño de vóxel de 0,10 mm. El hueso cortical se define y analiza usando un modo de contorno 2 y modo cortical 4. Se usa un ajuste del umbral exterior de 340 mg/cm³ para distinguir el eje cortical del tejido blando y un umbral interior de 529 mg/cm³ para distinguir el hueso cortical de la superficie endocortical. El hueso trabecular se

determina usando el modo de piel 4 con un umbral de 655 mg/cm³ para distinguir el hueso (sub)cortical del reticular. Se usa una piel concéntrica adicional de 1% del hueso reticular definido para asegurar que se elimina el hueso (sub)cortical del análisis. El contenido volumétrico, densidad, y área se determinan tanto para el hueso trabecular como para el cortical (Jamsa T et al, Bone 23 155-161, 1998, Ke, H Z et al, *Journal of Bone and Mineral Research*, 16 765-773, 2001)

Histología vaginal El tejido vaginal se fija y se sumerge en parafina. Se cortan secciones de cinco micrómetros y se tiñen con tinción de azul Alcian. Se lleva a cabo el examen histológico del espesor epitelial luminal vaginal y mucopolisacáridos (células secretadas). Los grupos experimentales para el protocolo son los siguientes: Grupo I Testigos de los valores iniciales

Grupo II Falso + Vehículo

Grupo III OVX + Vehículo

Grupo IV OVX + Compuesto de ensayo 10 mg/kg/día (en vehículo)

15 (2) Ensayos de curación de fracturas

(a) Ensayo de los efectos en la curación de fracturas después de administración sistémica

Técnica de fractura Ratas Sprague-Dawley de 3 meses de edad se anestesian con ketamina. Se hace una incisión de 1 cm en la cara anteromedial de la parte proximal de la tibia o fémur derechos. A continuación se describe la técnica quirúrgica de la tibia. La incisión se lleva a cabo en el hueso, y se perfora un agujero de 1 mm, 4 mm proximal de la cara distal de la tuberosidad de la tibia, y 2 mm medial del reborde anterior. Se lleva a cabo el enclavado intramedular con un tubo de acero inoxidable de 0,8 mm (carga máxima 36,3 N, rigidez máxima 61,8 N/mm, ensayado en las mismas condiciones que los huesos). No se lleva a cabo el fresado del canal medular. Se produce una fractura cerrada estandarizada 2 mm por encima de la articulación tibiofibular, mediante la torsión de tres puntos usando unos forceps ajustables especialmente diseñados con mordaza de extremo romo. Para minimizar el daño del tejido blando, se tiene cuidado de no desplazar la fractura. La piel se cierra con suturas de nailón de monofilamento. La operación se lleva a cabo en condiciones estériles. Se hacen radiografías de todas las fracturas inmediatamente después del enclavado, y se excluyen las ratas con fracturas fuera de la zona diafisea especificada o con clavos desplazados. El resto de los animales se dividen aleatoriamente en los siguientes grupos, con 10-12 animales en cada subgrupo por punto de tiempo, para ensayar la curación de la fractura. El primer grupo recibe diariamente vehículo mediante

23/2
22/6

alimentación por sonda (agua etanol al 100% = 95 5) a 1 ml/rata, mientras que las otras reciben diariamente mediante alimentación por sonda de 0,01 a 100 mg/kg/día del compuesto que se va a ensayar (1 ml/rata) durante 10, 20, 40 y 80 días

5 Los días 10, 20, 40 y 80, se anestesian 10 - 12 ratas de cada grupo con ketamina y se sacrifican por desangramiento. Se sacan ambos huesos tibiofibulares por disección y se quita todo el tejido blando. Se almacenan los huesos de 5 - 6 ratas por grupo en etanol al 70% para los análisis histológicos, y los huesos de otras 5-6 ratas por cada grupo se almacenan en una solución de Ringer tamponada (+4°C, pH 7,4) para las radiografías y el ensayo biomecánico que se lleva a cabo

10 Análisis histológicos: Los métodos para el análisis histológico del hueso fracturado han sido publicados previamente por Mosekilde and Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats. A Histological Description. Bone, 14: 19-27, 1993). Brevemente, se sierra el sitio de la fractura a 8 mm desde cada lado de la línea de fractura, se sumerge sin descalcificar en metacrilato de metilo, y se cortan secciones frontales en un microtomo Reichert-Jung Polycut de 8 µm de grosor. Las secciones medio-frontales teñidas con tricromo de Masson (incluyendo tanto la tibia como la fíbula) se usan para visualizar la respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento. Las secciones teñidas con rojo Sino se usan para demostrar las características de la estructura de callo y para diferenciar entre hueso fibroso y hueso laminar en el sitio de la fractura. Se llevan a cabo las siguientes mediciones: (1) hueco de la fractura - medido como la distancia más corta entre los extremos del hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo y diámetro del callo, (3) área del volumen óseo total del callo, (4) tejido óseo por área de tejido dentro del área del callo, (5) tejido fibroso en el callo, y (6) área de cartílago en el callo.

25 Análisis biomecánico: Los métodos para el análisis biomédico han sido publicados previamente por Bak and Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int. 45: 292-297, 1989). Brevemente, se hacen radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico. Las propiedades mecánicas de la curación de las fracturas se analizan por un procedimiento de torsión de tres o cuatro puntos destructivo. Se determinan la carga máxima, rigidez, energía en la carga máxima, desviación con la carga máxima, y tensión máxima.

30 (b) Ensayo de los efectos en la curación de la fractura después de administración local

Técnica de fractura: En el estudio se usan perros beagle hembras o machos de aproximadamente 2 años de edad con anestesia. Se producen fracturas radiales transversas mediante carga lenta y continua en torsiones de tres puntos, como

describen Lenehan et al (Lenehan, T M , Balligand, M , Nunamaker, D M , Wood, F E "Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs" *J Orthop Res* 3 499-507, 1985) Se pasa un cable por el sitio de la fractura para asegurar la interrupción anatómica completa del hueso Después, la liberación local de agonistas de prostaglandina en el

5 sitio de la fractura se logra mediante la liberación lenta del compuesto liberado mediante pelets de liberación lenta, o por administración de los compuestos en una formulación adecuada tal como una pasta de solución o suspensión de gel durante 10, 15, ó 20 semanas

Análisis histológico Los métodos para el análisis histológico del hueso

10 fracturado han sido descritos previamente por Peter et al (Peter, C P , Cook, W O , Nunamaker, D M , Provost, M T , Seedor, J G , Rodan, G A "Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs" *J Orthop Res* 14 74-70, 1996) and Mosekilde and Bak ("The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats A Histological Description" *Bone*, 14 19-27, 1993) Brevemente, después de sacrificarlos,

15 se sierra el sitio de la fractura 3 cm a cada lado de la línea de fractura, se sumerge sin descalcificar en metacrilato de metilo, y se cortan secciones frontales de 8 µm de grosor en un microtomo Reichert-Jung Polycut Las secciones medio-frontales teñidas con tricromo de Masson (incluyendo tanto la tibia como la fibula) se usan para visualizar la respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento

20 Las secciones teñidas con rojo Sino se usan para demostrar las características de la estructura de callo y para diferenciar entre hueso fibroso y hueso laminar en el sitio de la fractura Se llevan a cabo las siguientes mediciones (1) hueco de la fractura - medido como la distancia más corta entre los extremos del hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo y diámetro del callo, (3) área del volumen óseo total del callo, (4)

25 tejido óseo por área de tejido dentro del área del callo, (5) tejido fibroso en el callo, y (6) área de cartílago en el callo

Análisis biomecánico Los métodos para el análisis biomédico han sido publicados previamente por Bak and Andreassen ("The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats" *Calcif Tissue Int* 45 292-297, 1989) y Peter et al (Peter, C P , Cook,

30 W O , Nunamaker, D M , Provost, M T , Seedor, J G , Rodan, G A "Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs" *J Orthop Res* 14 74-70, 1996) Brevemente, se hacen radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico Las propiedades mecánicas de la curación de las fracturas se analizan por procedimientos de torsión de tres o cuatro puntos destructivos Se

determinan la carga máxima, rigidez, energía en la carga máxima, desviación con la carga máxima, y tensión máxima

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo el(los) "compuesto(s) activo(s)") se puede llevar a cabo por cualquier método que permite el suministro de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluye administración por vías oral, vía intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal

La cantidad de compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o el estado, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y del criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una sola dosis o dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos pueden ser más adecuadas dosificaciones por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis todavía mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día

El compuesto activo se puede aplicar en una terapia solo, o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas, por ejemplo, de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, agentes alquilantes, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como el ácido N-(5-L-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina, enzimas, por ejemplo, interferón, y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos, tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento

235

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema, o para administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéuticamente convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, se pueden incluir otros medicamentos o agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de los compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar tamponadas, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes de sabor, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral pueden utilizarse comprimidos que contienen diferentes excipientes, tales como ácido cítrico junto a diferentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, a menudo son muy útiles para la formación de comprimidos agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden utilizarse en cápsulas de relleno de gelatina blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en éstos puede combinarse con diferentes agentes edulcorantes o agentes de sabor, colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicena, o combinaciones de estos.

Se conocen métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o pueden ser evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

234/230

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran con más detalle y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar dichos compuestos. Hay que entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna forma por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

5 En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, salvo que se indique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, salvo que se indique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica de diastereoisómeros. Se pueden obtener enantiómeros/distereoisómeros individuales por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Cuando se hace referencia a la cromatografía de HPLC en las siguientes preparaciones y ejemplos, las condiciones generales usadas, salvo que se indique lo contrario, son las siguientes. La columna usada es una columna ZORBAX® RXC18 (fabricada por Hewlett Packard) de 150 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interior. Las muestras se hacen correr en un sistema Hewlett Packard-1100 system. Se usa un
15 métodos de gradiente de disolvente que va de acetato amónico al 100 por cien / tampón de ácido acético (0,2 M) a acetonitrilo al 100 por cien en 10 minutos. Después el sistema se desarrolla en un ciclo de lavado con acetonitrilo al 100 por cien durante 1,5 minutos y después solución de tampón al 100 por cien durante 3 minutos. El caudal a lo largo de este periodo es constante a 3 ml/minuto.

20 Ejemplos

Métodos generales

Preparación de 5-nitro-oxindol

A una solución de oxindol (26 g) en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado a -15°C, se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (8,4 ml). Se prestó especial atención
25 para mantener la temperatura de reacción a -15°C. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos y después se vertió en hielo-agua. Se formó un precipitado amarillo que se aisló por filtración para proporcionar 34 gramos (98%) de 5-nitro-oxindol.

Preparación de 5-amino-oxindol (2)

30 A una solución de 5-nitro-oxindol (25 g) en 120 ml de dimetilacetamida en una botella Par, se añadió Pd/C al 10% (0,5 g). La mezcla se hidrogenó (2,8 kg/cm² de H₂) durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se diluyó con éter etílico (2 litros) para proporcionar el 5-amino-oxindol (10,5 g, 50%).

Preparación de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (3)

23A
23

Se cargaron 5-trifluorometiluracilo (250 g, 1,39 moles) y oxidloruro de fósforo (655 ml, 6,94 moles, 5 equiv) en un matraz de 4 bocas de 3 litros, equipado con un agitador superior, un refrigerante de reflujo, un embudo de adición y un termopar interno. El contenido se mantuvo en atmósfera de nitrógeno cuando se añadió en una porción ácido fosfórico concentrado (al 85% en peso, 9,5 ml, 0,1 equiv) a la suspensión, dando como resultado una reacción exotérmica moderada. Después se añadió gota a gota diisopropiletilamina (245 ml, 1,39 moles, 1 equiv) en 15 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna de la reacción alcanzara 85-90°C al final de la adición. Al final de la adición de la amina, la mezcla de reacción era una solución naranja claro homogénea. Se inició el calentamiento y la solución naranja se mantuvo a 100°C durante 20 horas, momento en el que el análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que se había consumido el material de partida. Se quitó el calentamiento externo y el contenido del matraz se enfrió a 40°C y después se añadió gota a gota a una mezcla enfriada de HCl 3 N (5 litros, 10 equiv) y éter dietílico (2 litros), manteniendo la temperatura del recipiente de inactivación entre 10 y 15°C. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una vez con éter etílico (1 litro). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua hasta que los lavados fueron neutros (lavados 5 x 1,5 litros), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar 288 g (95% de rendimiento) de un aceite amarillo-naranja claro de 96% de pureza (HPLC). Este material se puede purificar más por destilación (p.e. 109°C a 79 mm de Hg).

Preparación de la 5-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4)

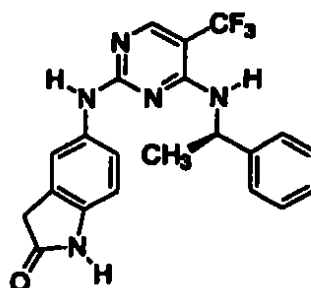
A una solución de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (214,8 g, 0,921 moles) en DCE/tBuOH 1:1 (1,240 litros) se añadió solución de cloruro de cinc en éter etílico 1 M (1 eq, 0,921 litros). Después de 0,5 horas, se añadió 5-amino-oxindol (124 g, 0,837 moles) seguido de trietilamina (129,4 ml, 0,921 moles) manteniendo la temperatura a 25°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche, y después se concentró y el producto se trituró en metanol para dar un sólido amarillo (224,3 g, 82%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 3,29 (s, 2H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz), 7,51 (s ancho, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) 177,0, 161,3, 158,7 (ancho), 140,7, 132,8, 126,9, 123,7 (c, J = 268 Hz), 121,0, 118,7, 111,2 (c, J = 32 Hz), 109,6, 36,7. HPLC tiempo de retención 5,759 min. LRMS (M+) 329,1, 331,1.

2/8/23

Ejemplo 1

5-[4-(R-1-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



- 5 A una solución de DCE/alcohol t-BuOH 1 1 (relación 1 1, 4 ml) y 5-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,15 g, 0,456 mmoles) se añadió (R)(+) alfa-fenetil-amina (0,071 ml, 0,547 mmoles) y diisopropil-etil-amina (0,081 ml, 0,456 mmoles) La solución resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C durante 16 horas La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se
- 10 diluyó con ~10 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1 1 seguido de la adición de 0,5 g de MP-carbonato La mezcla resultante se agitó, filtró, concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (relación de cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado 97 2,8 0,3) El compuesto del título deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,021 g, 11%) HPLC tiempo de retención 6,46 min LRMS (M+) 413,4
- 15 Los siguientes compuestos de la invención se prepararon calentando cloropirimidina (4) con una amina adecuada como en el Ejemplo 1 Las aminas usadas en estas reacciones se obtuvieron en el comercio y se usaron como se recibieron, o alternativamente se pudieron preparar por métodos sintéticos comunes para aminas conocidas por los expertos en la técnica Salvo que se indique lo contrario, los
- 20 compuestos que tienen centros quirales se prepararon en forma de mezclas racémicas

Tabla 1 Compuestos preparados por el método del Ejemplo 1

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
N-(1-Metil-1-fenil-etil)-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida	6,46	597,5
3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida	4,87	479,1
5-{4-[3-(Trifluoro-metanosulfonil)-bencilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,35	532,1
5-{4-[(Piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,74	407,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,21	485,2
N-(3-[[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,22	493,3
3-Oxo-3-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piperidin-1-il)-propionitrilo	4,92	474,3
5-{4-[3-(1,1-Dioxo-1N -isotiazolidin-2-il)-propilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,89	471,1
5-{4-(2-Metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,53	380,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,17	485,3
N-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida	4,38	431,2
N-{4-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butil}-metanosulfonamida	4,78	459,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,22	485,3
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida	4,81	445,1

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
Éster de 3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenilo del ácido metanosulfónico	5,67	494,1
N-{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida	4,58	445,1
5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,87	487,2
N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,29	511,1
5-{4-[(5-Oxo-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,12	423,3
N-(4-Metoxi-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,38	523,2
N-(4-Metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,30	507,2
5-[4-(3-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,14	492,2
5-{4-[(4-Trifluoroacetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,64	505,1
5-{4-[(1-Metanosulfonil-azetidín-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,76	457,2
N-Metil-N-(4-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	6,66	521,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,97	471,2
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida	5,02	459,2
5-{4-[2-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,71	499,4
5-{4-[(4-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,68	479,1

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
Éster de terc-butilo del ácido {2,2-dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-carbámico	7,01	495,0
5-[4-(3-Isopropoxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,27	410,4
5-[4-[(1-Metil-pipendin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,71	421,0
5-[4-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,16	408,3
5-[4-(2-Etil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,95	394,3
5-[4-[(Tetrahidro-furan-2R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,30	394,3
5-[4-[(Tetrahidro-furan-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,30	394,3
5-[4-[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,98	404,2
5-[4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,08	471,3
5-[4-[(Adamantan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,89	458,3
5-[4-[(Adamantan-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,20	473,3
5-[4-(2-Metoxi-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,87	396,3
5-[4-[(endo-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,74	416,3
Éster de dimetilo del ácido (3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-bencil)-fosfónico	5,03	522,2
5-[4-(3-Metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,87	380,2

242.23

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-{4-[(2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,66	422,2
N-(4-Metoxi-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,69	537,2
5-{4-[(4-Etanosulfonil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,11	501,3
5-{4-[(4-(Propano-2-sulfonil)-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,35	515,2
5-{4-[(4-Acetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,43	451,2
5-{4-[(4-Propionil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,74	465,2
5-{4-[(4-(2,2-Dimetil-propionil)-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,43	493,2
Éster de metilo del ácido 2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-morfolina-4-carboxílico	5,04	467,2
5-{4-[(4-Metoxiacetil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,44	481,2
5-{4-[(3-Etanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,36	492,3
5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,84	487,3
5-{4-[(4-Metanosulfonil-morfolin-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,86	487,3
5-{4-[(Pirimidin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,53	402,3
5-{4-[(Pirazin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,42	402,1

243-237

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
N-(4-Fluoro-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,55	523,3
5-[4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,17	485,3
5-[4-[(4-Isobutiril-morfolin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,03	479,2
5-[4-(3,3-Dimetil-2-oxo-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,00	408,2
5-[4-(1,2-Dimetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,65	380,3
5-[4-(2-Metoxi-1-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,57	382,3
5-[4-[2-(1,1-Dioxo-1 D ⁶ -isotiazolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,59	457,3
5-[4-(3-Metilamino-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,47	381,3
5-[4-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,62	401,3
5-[4-[(6-Metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,89	479,3
5-[4-[3-(1,1-Dioxo-1,1,6-isotiazolidin-2-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,45	519,2
5-[4-(1 R-Fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,42	414,4
5-(4-Isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,84	352,2
5-(4R-sec-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,22	366,2
5-(4S-sec-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,23	366,2
5-[4-(2-Metilamino-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,29	367,3

244238

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(1S-Fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,42	414,3
5-{4-[(2-Metanosulfonilmetil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,72	499,3
5-(4-Propilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,91	352,2
5-[4-(2-Hidroxi-1 -metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,49	368,2
5-[4-(1-Hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,85	382,2
5-{4-[(5-Metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,55	479,4
5-{4-[(Piridin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,49	401,2
5-[4-(1,3-Dimetil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,99	394,3
N-Isopropil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida	5,12	487,3
5-[4-(1S-Hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,23	396,3
N-ciclohexil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida	6,24	527,2
5-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	440,4	7,17
5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,07	471,2
5-{4-[(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,18	420,4
5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,95	471,2
5-[4-(2-Hidroxi-1S-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,28	430,3

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(2-Hidroxi-1S-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,49	368,3
5-[4-(1R-Hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,85	382,2
5-[4-(1-Pirimidin-4-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,84	416,3
5-[4-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1-tiofen-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,67	426,3
5-[4-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,27	390,3
5-[4-(2-Piperidin-2-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,79	421,4
5-[4-(Isobutil-metil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,82	380,3
N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,49	507,4
N-Etil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,67	521,3
5-[4-(2-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,47	478,2
N-Isopropil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,81	535,3
5-[4-[(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,79	484,3
5-[4-[(1-Pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,17	485,3
5-[4-[2R-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,70	499,4
5-[4-[2S-(1-Metanosulfonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,70	499,4

246
240

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(3-Metilsulfanil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,83	398,2
5-[4-(1 S-Hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,02	428,2
5-[4-(2-Hidroxi-1 R-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,49	368,3
5-[4-(1 R-Hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,23	396,4
N-Etil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida	5,31	473,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-3R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,94	471,4
5-[4-(1S-Hidroximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,86	382,3
5-[4-(3,5-Dinitro-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,04	490,1
N-(2-{[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,84	493,1
N-Isopropil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida	5,37	473,3
5-[4-(2-Hidroxi-1-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,29	430,3
5-[4-(1 R-Hidroximetil-3-metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,59	410,4
5-[4-(1 S-Hidroximetil-3-metil-butilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,59	410,4
5-{4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-2S-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,16	485,3
5-{4-[(1-Metanosulfonil-pirrolidin-2R-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,08	471,3

249
241

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(Metil-piridin-2-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,37	415,3
5-[4-[(3-metanosulfonil-bencil)-metil-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,	5,66	492,3
N-Metil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5,63	507,3
5-[4-(Metil-piridin-3-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,25	415,4
5-[4-[(1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-metil-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,69	499,4
5-[4-(Metil-piridin-4-ilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,12	415,3
5-(4-Ciclopentilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,47	378,3
5-[4-(2,6-Dimetoxi-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,78	460,3
5-[4-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,99	418,3
5-[4-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,58	404,2
5-[4-[(Piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,95	401,4
5-[5-Trifluorometil-4-(2-trifluorometil-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,57	468,2
5-[4-[(3-Metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,07	415,3
5-[4-(3-Metanosulfonil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,16	478,2
5-[4-[2-(1-Acetil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,22	463,4

240
242

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-{4-[2-(1-Propionil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,65	477,4
5-{4-[2-(1-Ciclopropanocarbonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,86	489,4
5-{4-[2-(1-Isobutiril-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,07	491,3
5-{4-[2-(1-Butiril-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,99	491,4
5-{4-[2-(1-Metoxiacetil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,19	493,4
5-{4-[2-(1-Ciclobutanocarbonil-piperidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,31	503,4
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-acetamida	4,47	423,3
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-propionamida	4,89	437,45
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido clicopropanocarboxílico	5,07	449,3
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-isobutiramida	5,24	451,3
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-butiramida	5,25	451,4
2-Metoxi-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-acetamida	4,47	453,3
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	5,48	463,4
2,2,N-Trimetil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-propionamida	5,80	465,3

249
293

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
2,N-Dimetil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-butiramida	5,55	465,3
N-Metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-benzamida	5,38	485,3
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico	4,91	476,2
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico	4,78	494,3
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico	5,29	473,3
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido propano-1-sulfónico	5,71	487,3
1,1,3-Trimetil-3-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-sulfonilurea	5,53	488,3
2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-acetamida	5,80	477,2
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-acetamida	4,23	409,2
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-propionamida	4,61	423,2
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido ciclopropano-carboxílico	4,77	435,2
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-isobutiramida	4,94	437,2
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-butiramida	4,95	437,2
2-Metoxi-N-metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-acetamida	4,21	439,2

259/21

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	5,17	449,3
2,2,N-Trimetil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-propionamida	5,57	451,4
2,N-Dimetil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-butiramida	5,26	451,4
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-benzamida	4,80	471,3
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico	4,51	462,3
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico	4,41	480,3
N-Metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida	4,77	445,1
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido etanosulfónico	5,03	459,2
Metil-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido propano-1-sulfónico	5,44	473,3
1,1,3-Trimetil-3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-sulfonilurea	5,49	474,2
2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-acetamida	5,49	463,2
5-[4-(2-Hidroxi-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,05	354,3
5-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,41	350,3
5-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,01	364,3
5-[4-(1,4-Dimetil-pentilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,45	408,4

291
245

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(3-Imidazol-1-il-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,77	418,3
5-[4-(2-Fenoxi-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,34	430,3
5-[4-(1-Ciclohexil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,61	420,4
5-[4-(1-Hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,64	410,4
5-[4-(1-Metoximetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,96	396,3
5-[4-(Indan-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,78	426,4
5-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,16	440,3
5-(4-Cicloheptilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,21	406,3
5-[4-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,04	422,3
Éster de etilo del ácido 4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butírico	5,65	424,2
5-[4-(2-Hidroxil-1-hidroximetil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,72	384,2
5-[4-(3-Hidroxil-2,2-dimetil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,09	396,3
5-[4-[(Isocroman-1-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,36	456,3
5-[4-(4-Hidroxil-1,1-dioxo-tetrahidro-1 &-tiofen-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,42	442,2
5-[4-(2-Metoxil-1-metil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,58	382,3
5-[4-(trans-4-Metilsulfanil-tetrahidro-furan-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,37	426,3

252-
246

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-{4-[trans-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)-ciclopentilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,32	488,3
5-[4-(Indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,86	426,3
5-{4-[2-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,66	414,3
5-{4-[2-(Piridin-3-iloxi)-propilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,20	445,3
5-{4-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,00	429,3
5-{4-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,01	458,2
5-{4-[(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,60	404,3
5-{4-[(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,93	461,2
5-[4-(1-Fenil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,24	495,2
5-(4-Isobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,12	366,4
5-[4-(2-Ciclohexil-1-hidroximetil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,41	450,4
Éster de metilo del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propiónico	5,26	396,3
5-(4-Ciclohexilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,82	392,3
5-[4-(3-Hidroxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,24	368,3
5-{4-[2-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,54	418,3

243
247

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-[4-(Tetrahidro-furan-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,89	380,3
5-[4-(Diciclopropilmetil-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,59	404,3
5-[4-[2-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,00	419,3
5-[4-(2-Etilsulfanil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,99	398,3
5-[4-(2-Fenoxi-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,57	444,2
5-[4-[(1-Etil-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,57	435,2
5-[4-[(1-(2-Metoxi-etil)-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,44	465,2
5-[4-(Bencidril-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,26	476,2
5-[4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,90	418,3
5-[4-[(4-Metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	3,40	404,2
5-[4-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,00	430,2
5-[4-[2-(4-Metil-triazol-5-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,18	435,2
5-[4-[2-(1 H-Benzimidazol-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,39	454,2
5-[4-[(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,25	406,3
5-[4-[(5-Fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,92	467,3

25/3

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-{4-[(1 H-Indol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,10	439,3
5-{4-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,77	418,3
5-{4-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,77	457,2
5-{4-[(3-Metil-isoxazol-5-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,02	405,3
5-{4-[(4-Metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,12	421,2
5-{4-[1-(4-Metil-tiazol-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,62	435,2
5-{5-Trifluorometil-4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,95	432,2
5-{4-[1-(2-Metil-tiazol-4-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,69	435,3
5-{4-[(3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,03	460,3
5-{4-[1-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,20	419,3
5-{4-[1-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,02	432,3
5-{4-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,85	432,4
5-{4-[2-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,17	444,4
5-{4-[2-(4-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,88	484,4
5-{4-(2-tiazol-4-il-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,18	421,3

295
24

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-(4-Dimetilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,60	338,3
5-[4-[(1-pirimidin-2-il-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,17	485,4
5-[4-(Indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,85	426,3
N-Metil-N-{3-[(metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino))-metil]-fenil}-metanosulfonamida	6,08	521,3
N-Metil-N-{4-metil-3-[(metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino))-metil]-fenil}-metanosulfonamida	6,24	535,8
N-(5-Metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	6,23	507,2
N-(3-Metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	6,28	507,2
N-(4-Metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	6,12	507,3
N-(2-Metil-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,71	507,3
5-[4-(3-Metanosulfonil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,42	430,4
N-Metil-N-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,95	521,2
N-(3-Metanosulfonilamino-5-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	4,85	586,2
N-Metil-N-(4-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,87	521,3
N-Metil-N-(2-metil-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,86	521,3
N-Metil-N-(3-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida	5,97	521,3

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
5-{4-(((1S,2R)-2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,56	422,3
5-{4-(((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,66	442,4
5-{4-(((S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,54	444,3
N-(3-(Metanosulfonil-metil-amino)-5-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,36	614,2
5-{4-[(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,2	408,2
N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,26	508,2
N-(3-Fluoro-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,86	525,2
5-{4-[2-((S)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,32	485,4
5-{4-[(1-Hidroxi-ciclobutilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,91	394,3
5-{4-[2-((R)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,32	485,4
N-(2-Fluoro-6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,92	525,2
N-(4-Fluoro-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,78	525,3
N-Metil-N-(4-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,17	508,1
N-{2,2-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-N-metil-metanosulfonamida	5,7	487,3

2475

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
N-Metil-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,61	508,2
N-(2,4-Difluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida	5,98	543,2
5-[4-((R)-1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,24	471,3
N-Metil-N-(6-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,58	522,2
N-Metil-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida	4,79	508,2
5-[4-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,26	471,2
5-[4-[Metil-((R)-1-fenil-etil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	7,23	428,3
5-(4-Bencilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,05	400,3
N-(4,6-Dimetil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida	6,1	536,3
5-(4-terc-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona	6,49	366,2
5-[4-((1 R,5S,6S)-3-Metanosulfonil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-6-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,99	469,3
N-Metil-N-{3-metil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butil}-metanosulfonamida	5,7	487,2
N-(6-Metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,27	508,2
5-[4-[(2-Metanosulfonil-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,79	479
Amida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico	4,19	417,1

268
5

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
N-(3-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-propil)-metanosulfonamida	5,07	459,3
N-(2-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-etil)-metanosulfonamida	4,89	445,3
5-[4-(2-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona	5,38	492,3
Dimetilamida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico	5,09	445,2
N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida	5,49	509,2
Metil-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	5,96	521,3
(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,23	507,2
N-Etil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida	5,54	522,2
N-(1,1-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida	5,18	473,1
N-(5,6-Dimetil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida	6,31	537,1
5-{4-[(R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-ilmetil]-amino}-5-trifluorometil-pirimidin-2-amino -1,3-dihidro-indol-2-ona	4,62	487,2
(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico	6,6	521,2
5-{4-[2-((R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona	4,99	501,1
Metil-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido etanosulfónico	5,64	522,2

24/5

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
Trifluoro-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]propil}-metanosulfonamida	6,42	513,3
Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico	5,5	485,3
N-Etil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	5 94	521,2
Metil-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico		
Etil-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,22	535
Etil-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,55	549
N-Etil-N-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida	6,27	535,1
(5-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,59	521,1
(3-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,7	521,3
Metil-(3-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico	6,33	535,2
Metilamida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico	4,6	431,1
{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico	4,87	459,1
C-Metanosulfonil-N-(3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida	4 84	523
{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-ilamino]-etil}-amida del ácido etanosulfónico	4,65	445,2

24/10/24

Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	Datos de EM (M+H)
C-Metanosulfonyl-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida	4,62	509
N-Metil-N-(4-metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,63	522,1
5-(4-{[1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilmetil]-amino}-5-trifluorometil-pirimidin-2-ylamino -1,3-dihidro-indol-2-ona	6,04	503,1
{3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil- pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico	5,56	513,2
N-Metil-N-(4-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,21	509,3
N-ciclopropil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4- ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	6,01	533,3
N-Metil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4- ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	4,95	509,2
N-Metil-N-(6-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino -metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida	5,3	509,4
N-Metil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4- ylamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida	5,54	508,3
N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-4-il)-metanosulfonamida	5,55	508,4
N-ciclopropil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida	5,6	534,1
N-Metil-N-(6-metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida	5,93	523,4
5-(4-{(2-Metanosulfonylmetil-piridin-3-ilmetil)-amino}-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino -1,3-dihidro-indol-2-ona	5,4	493,2
N-Metil-N-(4-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida	4,77	508,2

26/5

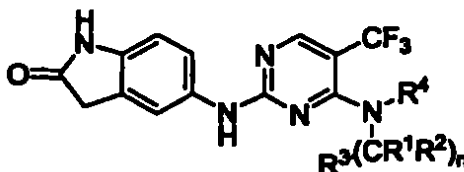
La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria. De hecho, diferentes modificaciones de la invención además de las descritas en esta memoria serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras que acompañan. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, métodos de ensayo, bibliografía, y otros materiales citados en esta memoria se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

262
256

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula 1



1

5

o una de sus sales, solvatos, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptable, en la que n es un número entero de 1 a 3,

cada R¹ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), -Oheterociclilo (C₂-C₆), -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en la que dichos sustituyentes R¹, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -Oalquilo (C₁-C₆), -Ocicloalquilo (C₃-C₇), -Oheterociclilo (C₂-C₆), -NR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -alquilo (C₁-C₆), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶ y -CONR⁵R⁶,

cada R² es un sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², y -CONR⁵R⁶, en la que dichos sustituyentes R², -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², y -CONR⁵R⁶, están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -NO₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆), -alquinilo (C₂-C₆), -C=N-OH, -C=N-O(alquilo(C₁-C₆)), -NR⁵R⁶, -OR¹², -cicloalquilo (C₃-C₇), -heterociclilo (C₂-C₆), -CO₂R¹², -CONR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁵R⁶, -NHCOR¹², -NR¹²CONR⁵R⁶, y -NR¹²SO₂R⁷, en los que dichos restos de R² -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹²,

263x
23

R^1 y R^2 se pueden considerar junto con el(los) átomo(s) al(los) que está(n) unido(s) para formar un grupo cíclico, -cicloalquilo (C_3-C_{10}) o -heterociclilo (C_2-C_9), en el que dicho grupo cíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-NR^5R^6$, $-OR^{12}$, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en los que dichos restos -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) de dicho grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{12} , y dicho grupo cíclico está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ y $-NR^{12}$,

R^3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

- (a) hidrógeno,
- (b) -arilo (C_6-C_{10}) o -heteroarilo (C_1-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)- $P(O)(O(\text{alquilo}(C_1-C_6)))_2$, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), heterociclilo (C_2-C_9), -heteroarilo (C_1-C_9), $-NR^5R^6$, $-NHSO_2\text{-alquilo}(C_1-C_6)$, $-NHSO_2\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6)$, $-N(\text{alquil}(C_1-C_6))(SO_2\text{-alquilo}(C_1-C_6))$, $-N(\text{alquil}(C_1-C_6))(SO_2\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6))$, $-N(\text{cicloalquil}(C_3-C_6))(SO_2\text{-alquilo}(C_1-C_6))$, $-N(\text{cicloalquil}(C_3-C_6))(SO_2\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6))$, $-O(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-O(\text{-alquilo}(C_1-C_6))$, $-O-SO_2\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6)$, $-(CO)\text{-alquilo}(C_1-C_6)$, $-(CO)CF_3$, $-(CO)\text{-cicloalquilo}(C_3-C_{10})$, $-(CO)\text{-arilo}(C_6-C_{10})$, $-(CO)\text{-heterociclilo}(C_2-C_9)$, $-(CO)\text{-heteroarilo}(C_1-C_9)$, $-(CO)O(\text{-alquilo}(C_1-C_6))$, $-(CO)O\text{-cicloalquilo}(C_3-C_{10})$, $-(CO)O\text{-arilo}(C_6-C_{10})$, $-(CO)O\text{-heterociclilo}(C_2-C_9)$, $-(CO)O\text{-heteroarilo}(C_1-C_9)$, $-(CO)\text{-alquilo}(C_1-C_6)\text{-O}(\text{alquilo}(C_1-C_6))$, $-SO_2\text{-alquilo}(C_1-C_6)$, $-SO_2\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6)$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH\text{-alquilo}(C_1-C_6)$, $-SO_2NH\text{-cicloalquilo}(C_3-C_6)$, $-SO_2N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, $-SO_2N(\text{alquilo}(C_1-C_6))(\text{cicloalquilo}(C_3-C_6))$, $-SO_2N(\text{cicloalquilo}(C_3-C_6))_2$ y $-SO_2NR^5R^6$, en el que dichos -arilo (C_6-C_{10}) o -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ y $-NR^{12}$,
- (c) -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -heterociclilo (C_2-C_9), y -alquil(C_1-C_6)-heterociclilo(C_2-C_9), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo,

26A
5

- 5 -alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -arilo (C₆-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo (C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, -SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dichos -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), y -alquil(C₁-C₈)-heterociclilo(C₂-C₉) están
- 10 opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²,
- 15 (e) -alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -arilo (C₆-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-O-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₈)alquilo, -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, -SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -alquilo (C₁-C₈) está
- 20 opcionalmente sustituido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²,
- 25
- 30

265
25

y en la que cada sustituyente, resto o elemento R^3 (b)-(d) está opcionalmente sustituido con uno a tres radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-alquenilo$ (C_2-C_6), $-alquinilo$ (C_2-C_6), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-arilo$ (C_6-C_{10}), $-heteroarilo$ (C_1-C_9), $-Oalquilo$ (C_1-C_6), $-Ocicloalquilo$ (C_3-C_7), $-Oheterociclilo$ (C_2-C_9), $-C=N-OH$, $-C=N-Oalquilo(C_1-C_6)$, $-NR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^{12}CONR^5R^6$, y $-NR^{12}SO_2R^7$,

R^4 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), y $-heterociclilo$ (C_2-C_9), en el que dichos sustituyentes R^4 $-alquilo$ (C_1-C_6), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7) y $-heterociclilo$ (C_2-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-CN$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^{12}SO_2R^7$, $-SO_2R^7$ y $-CONR^5R^6$, en los que dichos R^5 y R^6 de dicho grupo $-CONR^5R^6$ se pueden considerar junto con los átomos a los que están unidos para formar un $-heterociclilo$ (C_2-C_9),

R^5 y R^6 son cada uno sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-arilo$ (C_6-C_{10}), $-heteroarilo$ (C_1-C_9), $-COR^{12}$ y $-SO_2R^{12}$, en los que dichos sustituyentes R^5 o R^6 $-alquilo$ (C_1-C_6), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-arilo$ (C_6-C_{10}), $-heteroarilo$ (C_1-C_9), $-COR^{12}$ y $-SO_2R^{12}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-NH-alquilo$ (C_1-C_6), $-NH-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-NH-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-NH-arilo$ (C_6-C_{10}), $-NH-heteroarilo$ (C_1-C_9), $-N(alquilo(C_1-C_6))_2$, $-N(cicloalquilo(C_3-C_7))_2$, $-N(heterociclilo(C_2-C_9))_2$, $-N(arilo(C_6-C_{10}))_2$, $-N(heteroarilo(C_1-C_9))_2$, $-Oalquilo$ (C_1-C_6), $-Ocicloalquilo$ (C_3-C_7), $-Oheterociclilo$ (C_2-C_9), $-Oarilo$ (C_6-C_{10}), $-Oheteroarilo$ (C_1-C_9), $-cicloalquilo$ (C_3-C_7), $-heterociclilo$ (C_2-C_9), $-CO_2R^7$, $SO_2NR^5R^6$, $NR^{12}SO_2R^7$, $-SO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^7$, y $-CONR^7R^8$, en los que R^7 y R^8 de dicho grupo $-CONR^7R^8$ se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un $-heterociclilo$ (C_2-C_9),

R^5 y R^6 se pueden considerar junto con el(los) átomo(s) al(los) que está(n) unido(s) para formar un $-heterociclilo$ (C_2-C_9), en el que dicho grupo $-heterociclilo$ (C_2-C_9) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-alquilo$ (C_1-C_6), $-alquenilo$ (C_2-C_6), $-alquinilo$ (C_2-C_6), $-C=N-OH$, $-C=N-O(alquilo(C_1-C_6))$, $-NR^7R^8$, $-OR^{12}$,

-cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{12}$, $-CONR^7R^8$, $-CONR^5R^8$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NHCOR^{12}$, $-NR^{12}CONR^7R^8$, y $-NR^{12}SO_2R^7$, en los que dichos restos -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6) de dicho grupo -heterociclilo (C_2-C_9) puede estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^7 , y dicho grupo

5 -heterociclilo (C_2-C_9) está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en $-(C=O)$, $-SO_2$, $-S-$, $-O-$, $-N-$, $-NH-$ y $-NR^{12}$,

R^7 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9), en el que dichos sustituyentes R^7 -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9),

10 -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NR^{12}_2$, y -Oalquilo (C_1-C_6),

R^8 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9), en el que dichos sustituyentes R^8 -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7),

15 -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NH_2$, $-NHR^9$, $-NR^9_2$, OR^9 , -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^{10}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{10}$, y

20 $-CONR^{10}R^{11}$ en los que R^{10} y R^{11} de $-CONR^{10}R^{11}$ se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un -heterociclilo (C_2-C_9),

R^9 y R^{10} son cada uno -alquilo (C_1-C_6),

R^{11} es hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6), y

R^{12} es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9), en el que dicho sustituyente R^{12} -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), -arilo (C_6-C_{10}), y -heteroarilo (C_1-C_9) está

25 opcionalmente sustituido con tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, -alquilo (C_1-C_6), $-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-NH$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-NH$ -heterociclilo (C_2-C_9), $-NH$ -arilo (C_6-C_{10}), $-NH$ -heteroarilo (C_1-C_9), $-N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, $-N(\text{cicloalquilo}(C_3-C_7))_2$, $-N(\text{heterociclilo}(C_2-C_9))_2$, $-N(\text{arilo}(C_6-C_{10}))_2$, $-N(\text{heteroarilo}(C_1-C_9))_2$, -Oalquilo (C_1-C_6), -Ocicloalquilo (C_3-C_7), -Oheterociclilo (C_2-C_9), -Oarilo (C_6-C_{10}), -Oheteroarilo (C_1-C_9), -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterociclilo (C_2-C_9), $-CO_2R^7$, $-CONH_2$, $-CONHR^7$, y

30 $-CONR^7R^8$, en los que R^7 y R^8 de dicho grupo $-CONR^7R^8$ se pueden considerar

267/261

junto con los átomos a los que están unidos para formar un -heterociclilo (C₂-C₉)

5 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en -arilo (C₆-C₁₀) y -heteroarilo (C₁-C₉), opcionalmente sustituido con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en

10 halógeno, hidroxil, -alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈),

15 -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₈),

20 -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -arilo (C₆-C₁₀) o -heteroarilo (C₁-C₉) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²

25 4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), y -alquil(C₁-C₈)-heterociclilo(C₂-C₉), opcionalmente sustituidos con uno a tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxil,

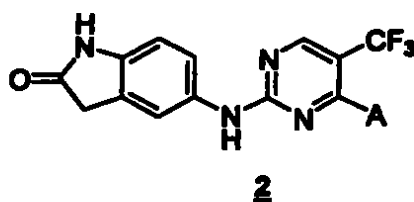
30 -alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈),

35 arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈),

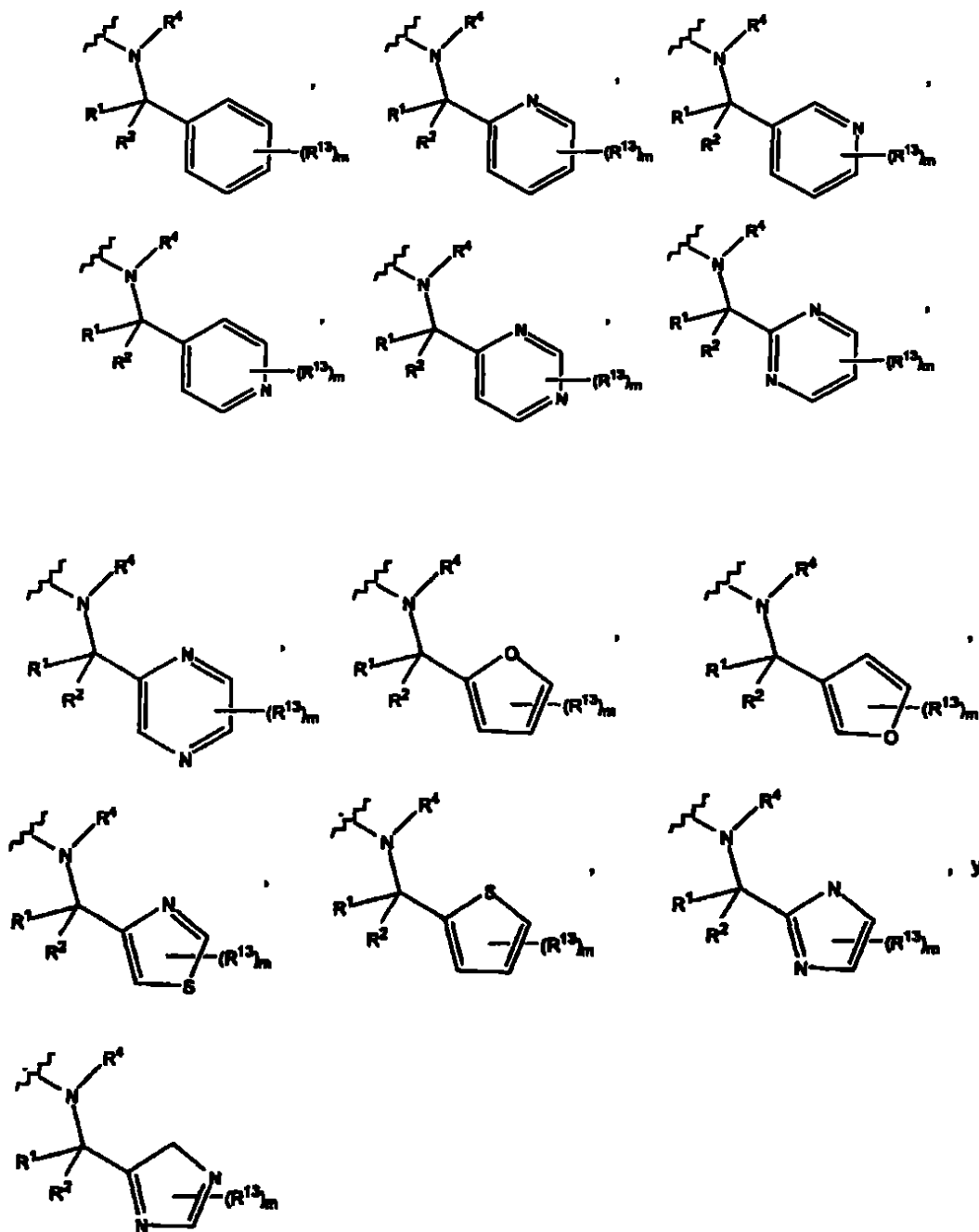
26/3
262

- (CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈), -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈),
 -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)),
 5 -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -heterociclilo (C₂-C₉), y -alquil(C₁-C₈)-heterociclilo(C₂-C₉) están opcionalmente interrumpidos con uno a tres elementos seleccionados del grupo que consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²
- 10 5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es -alquilo (C₁-C₈)opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxil-alquilo (C₁-C₈), -alquil(C₁-C₈)-P(O)(Oalquilo(C₁-C₈))₂, -cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₂-C₉), -heteroarilo (C₁-C₉), -NR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₈), -NHSO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)),
 15 -N(alquil(C₁-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-alquilo(C₁-C₈)), -N(cicloalquil(C₃-C₈))(SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈)), -Oalquilo (C₁-C₈), -O-SO₂-alquilo(C₁-C₈), -O-SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), -(CO)-alquilo(C₁-C₈), -(CO)CF₃, -(CO)-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)O-alquilo(C₁-C₈), -(CO)O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -(CO)O-arilo(C₆-C₁₀), -(CO)O-heterociclilo(C₂-C₉), -(CO)O-heteroarilo(C₁-C₉), -(CO)-alquil(C₁-C₈)-Oalquilo(C₁-C₈),
 20 -SO₂-alquilo(C₁-C₈), -SO₂-cicloalquilo(C₃-C₈), SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₈), -SO₂NH-cicloalquilo(C₃-C₈), -SO₂N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂N(alquil(C₁-C₈))(cicloalquilo(C₃-C₈)), -SO₂N(cicloalquilo(C₃-C₈))₂ y -SO₂NR⁵R⁶, en el que dicho -alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente interrumpido con uno a tres elementos seleccionados del grupo que
 25 consiste en -(C=O), -SO₂, -S-, -O-, -N-, -NH- y -NR¹²

- 6 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de fórmula 2



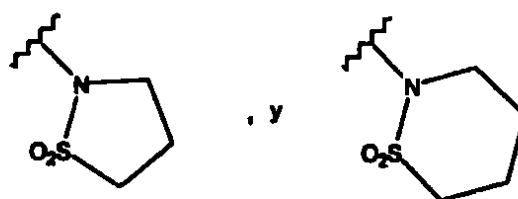
- 30 en la que A se selecciona del grupo que consiste en



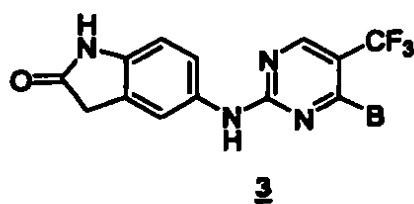
- en los que m es un número entero de 0 a 3 y R^{13} es un sustituyente
- 5 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), -arilo (C_6-C_{10}), -heteroarilo (C_1-C_6), -heterocíclico (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_7), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7), $NHSO_2$ -alquilo (C_1-C_6), N (alquilo (C_1-C_6))(SO_2 -alquilo (C_1-C_6)), N (cicloalquilo (C_3-C_7))(SO_2 -alquilo (C_1-C_6)), N (alquilo (C_1-C_6))(SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7)), N (cicloalquilo (C_3-C_7))(SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_7)), OSO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2CF_3 , SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), SO_2NH -cicloalquilo (C_3-C_7), $SO_2NR^5R^6$, SO_2N (alquilo (C_1-C_6))₂, CF_3 , CO -alquilo (C_1-C_6), CO -cicloalquilo (C_3-C_7), $COCF_3$, CO_2 -alquilo (C_1-C_6),
- 10

27/04/2022

127

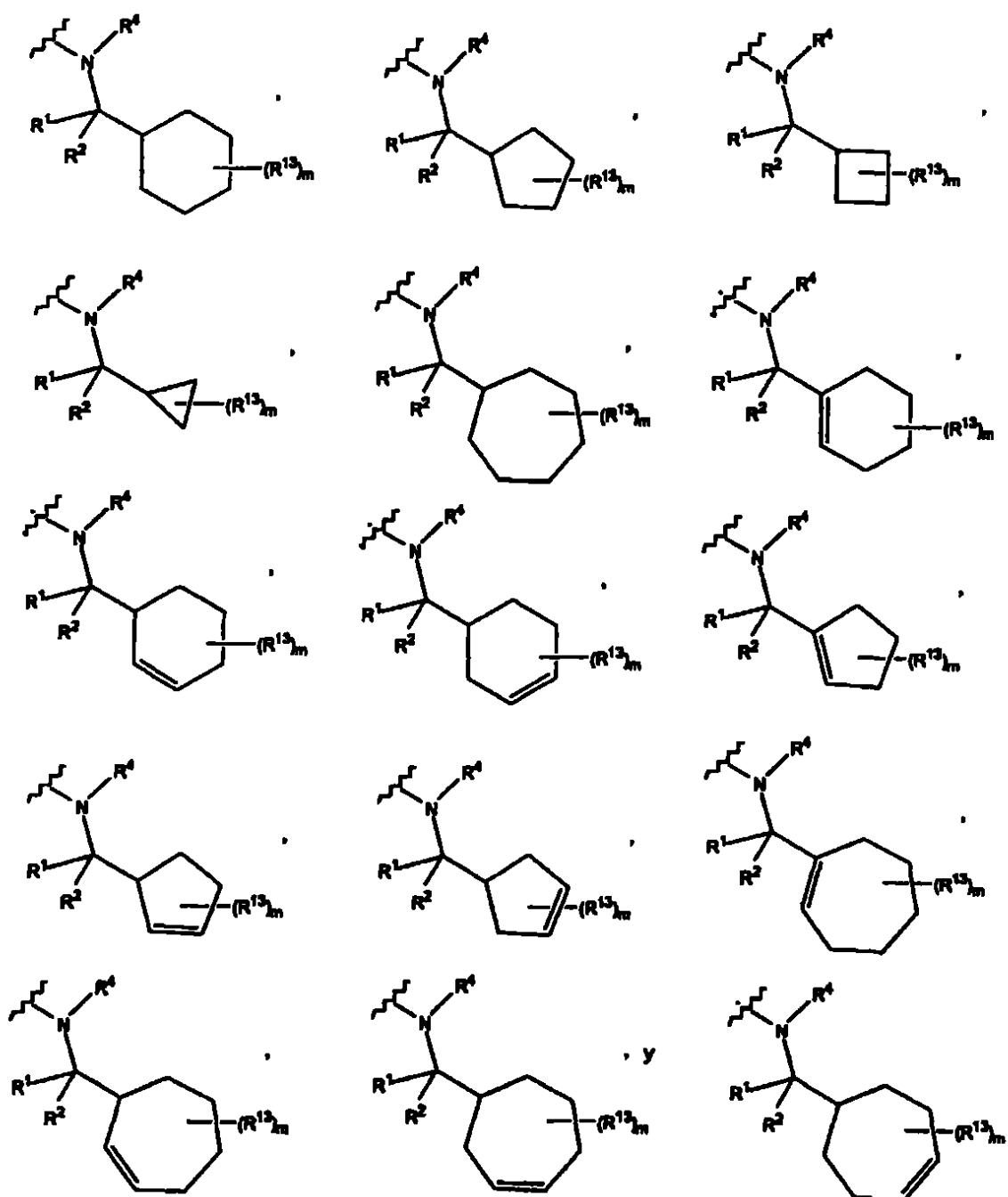


7 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de fórmula 3

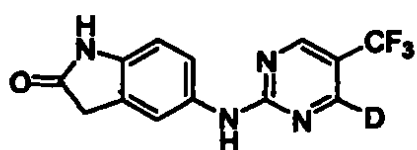


5 en la que B se selecciona del grupo que consiste en

27/16



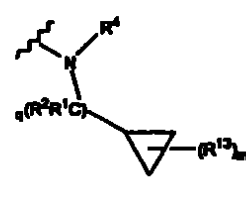
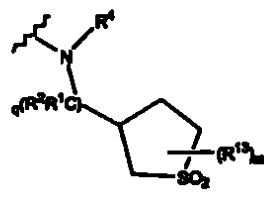
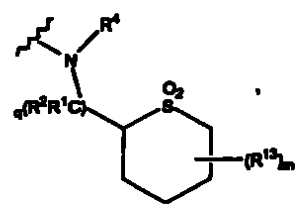
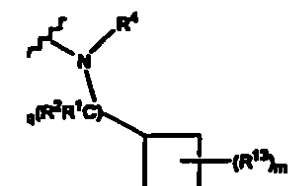
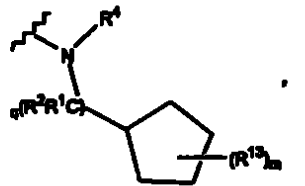
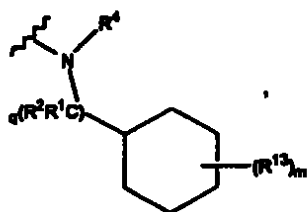
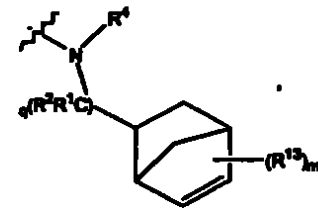
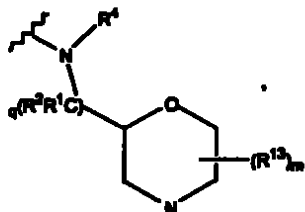
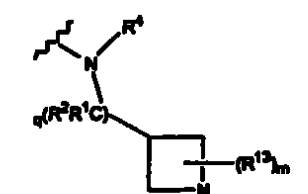
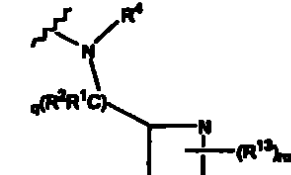
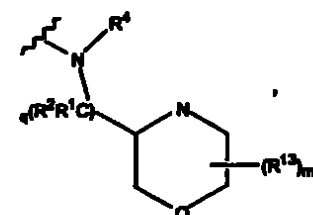
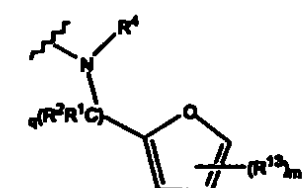
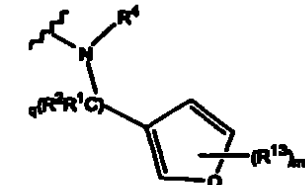
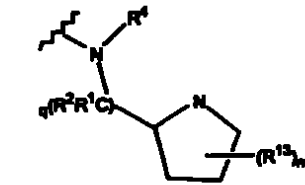
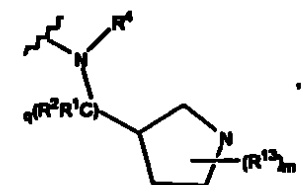
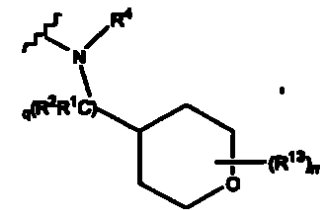
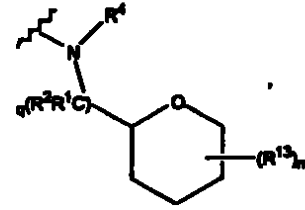
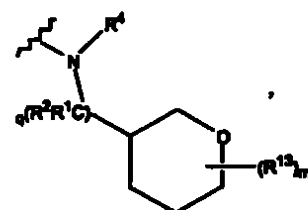
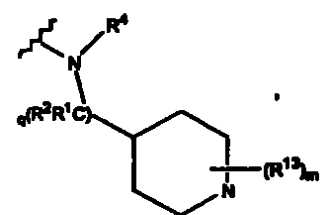
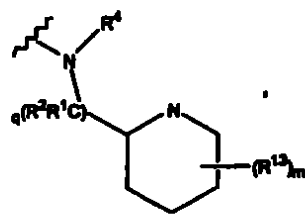
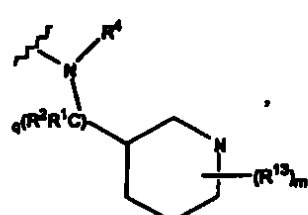
8 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de fórmula 4

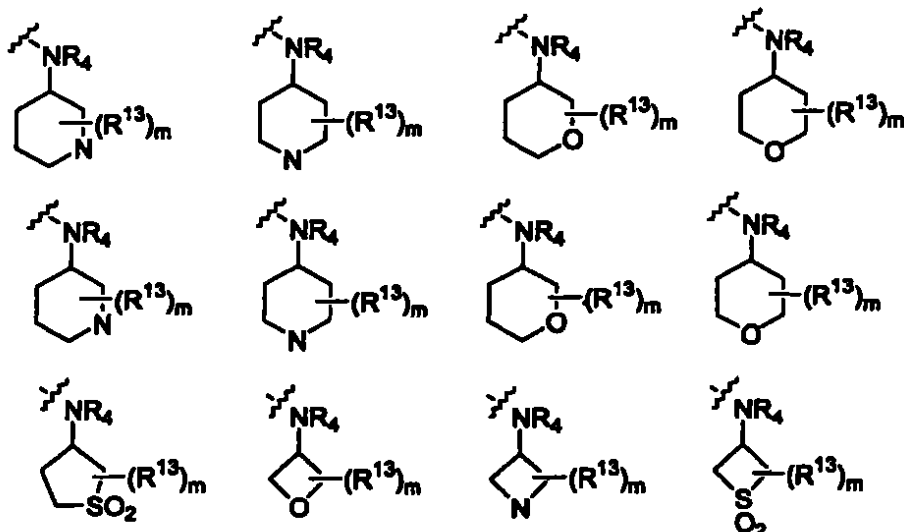


4

5

en la que D se selecciona del grupo que consiste en

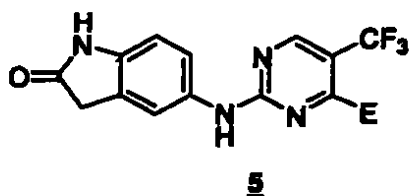




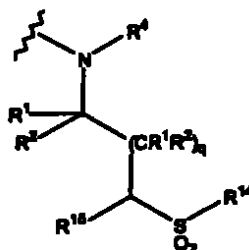
en los que q es un número entero de 1 a 2

5

9 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de fórmula 5



en la que E se selecciona del grupo que consiste en



10

en el que R^{14} se selecciona del grupo que consiste en -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7), y -heterociclilo (C_2-C_9), y R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_7) y -heterociclilo (C_2-C_9)

15

10, Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

N-Metil-N-{3-[[[metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino]]-metil]-fenil]-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-3-(((metil-{2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il}-amino))-metil)-fenil)-metanosulfonamida,

N-(5-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5 N-(3-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-(4-Metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

10 N-(2-Metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-[4-(3-Metanosulfonil-propilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

15 N-(3-Metanosulfonilamino-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

20 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

5-[4-(((1S,2R)-2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

25 5-[4-(((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5-[4-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 N-(3-(Metanosulfonil-metil-amino)-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,

5-[4-[(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

27/5
26/9

- N-(3-Fluoro-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- 5-[[4-[2-((S)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[[4-[(1-Hidroxi-ciclobutilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[[4-[2-((R)-1-Metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(2-Fluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- N-(4-Fluoro-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-{2,2-Dimetil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil]-N-metil-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-(2,4-Difluoro-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-N-metil-metanosulfonamida,
- 5-[[4-((R)-1-Metanosulfonil-pipendin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-Metil-N-(6-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,
- N-Metil-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-3-il)-metanosulfonamida,
- 5-[[4-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-[[4-[Metil-((R)-1-fenil-etil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-(4-Bencilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(4,6-Dimetil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida,
- 5-(4-terc-Butilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

27/6
230

5-[4-((1R,5S,6S)-3-Metanosulfonil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-Metil-N-{3-metil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-butil}-metanosulfonamida,

5 N-(6-Metil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

5-{4-[(2-Metanosulfonil-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

10 Amida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,

N-(3-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-propil)-metanosulfonamida,

N-(2-{Metil-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-amino}-etil)-metanosulfonamida,

15 5-[4-(2-Metanosulfonilmetil-bencilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Dimetilamida del ácido 2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,

20 N-Metil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

Metil-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

25 N-Etil-N-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-{1,1-Dimetil-3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

30 N-(5,6-Dimetil-3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pirazin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida,

5-{4-[(R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-ilmetil]-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

(2-{[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico,

5-{4-[2-((R)-4-Metanosulfonil-morfolin-3-il)-etilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

Metil-(3-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-pindin-2-il)-amida del ácido etanosulfónico,

5 Trifluoro-N-metil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

Metil-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,

10 N-Etil-N-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,

Metil-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

Etil-(2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

15 Etil-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

N-Etil-N-(5-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida,

20 (5-Metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

(3-Metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

Metil-(3-metil-2-{[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico,

25 Metilamida del ácido 2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etanosulfónico,

{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido etanosulfónico,

30 C-Metanosulfonil-N-{3-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida,

{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-amida del ácido etanosulfónico,

C-Metanosulfonil-N-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida,

270
272

N-Metil-N-(4-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

5-(4-[[1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-pipendin-3-ilmetil]-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5 {3-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propil}-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico,

N-Metil-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pimimidin-2-il)-metanosulfonamida,

10 N-Ciclopropil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pimimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pimimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

15 N-Metil-N-(2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-4-il)-metanosulfonamida,

20 N-ciclopropil-N-(3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pindin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pimimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

5-{4-[(2-Metanosulfonilmetil-píridin-3-ilmetil)-amino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

25 N-Metil-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pimimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pimimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-2-il)-metanosulfonamida,

30 N-Metil-N-(5-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-píridin-3-il)-metanosulfonamida,

27/3
23

N-Metil-N-(5-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

5 N-Metil-N-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

10 N-Metil-N-(4-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida,

15 N-Metil-N-(6-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-2-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

20 N-Metil-N-(2-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida,

25 N-Metil-N-(5-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(S-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida,

30 N-Metil-N-(6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-3-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

5 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(6-metil-4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-3-il)-metanosulfonamida,

10 N-Metil-N-(4-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(2-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(4-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

15 N-Metil-N-(5-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(5-metil-3-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida,

20 N-Metil-N-(2-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-5-il)-metanosulfonamida,

N-Metil-N-(3-metil-6-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirazin-2-il)-metanosulfonamida, y

N-Metil-N-(6-metil-5-[[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-metil]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida

25

11, Un método para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo

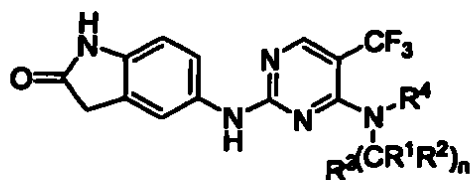
30

12, Una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1



5 en la que R^1 - R^4 son como se definen en esta memoria. Dichos derivados de pirimidina nuevos son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como el cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a un método para usar dichos compuestos en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

281
26

Remitente EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

FULLER, GROVER, F , Jr
Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de America

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71 1)

Fecha de envío
(día/mes/año)

04 04 2008

Referencia del Solicitante o Agente

PC32279A

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

PCT/IB2005/001201

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

02 05 2005

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

14 05 2004

Solicitante

PFIZER PRODUCTS INC et al

1 Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional en casos dados, con los anexos correspondientes

2 Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados

3 A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo

4 RECORDATORIO

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos) a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301)

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adhiriendo puede disponer atributos adicionales o modificaciones en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del
Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399-0, Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399-4465

Funcionario Apoderado

Pfizer, G

Tel +49 89 2399-8032

Formulario PCT/IPEA/409 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del Solicitante o Agente	PROCEDER		Ver formulario PCT/IPEA/416)
PC32279A			
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)	
PCT/IB2005/001201	02 05 2005	14 05 2004	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP			
INV C07D 403/12 A61K 31/505 A81P 35/00			
Solicitante			
PFIZER PRODUCTS INC. et al			

1	Este informe se trata del reporte de Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y enviado al solicitante según el Artículo 36
2	Este INFORME comprende, en total 5 hojas, incluida esta carátula
3	Además, este informe posee ANEXOS, los mismos comprenden
a	☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas, aquí se trata de
	☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70 16 y sector 807 de los reglamentos administrativos)
	☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el punto 4, campo N° 1, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente
b	☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), una lista de secuencias y/o las tablas correspondientes, solo en formato electrónico, tal como está indicado en el campo suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4	Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos	
☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Falta de unidad de la invención
☒	Campo N° V	Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta declaración
☐	Campo N° VI	Documentos específicos citados
☐	Campo N° VII	Defectos específicos de la solicitud internacional
☐	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud	Fecha de confección de este informe
20 06 2005	04 04 2006
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional	Funcionario Apoderado
Oficina de Patentes Europea	Lauro, P
D-80298 Munich	
Tel ++49 89 2399-0, Tx 523856 epmu d	Tel +49 89 2399-
Fax +49 89 2399-4465	

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(Abril 2005)

283
283

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

- 1 Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa
- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Regla 55 2 y/o 55 3)
- 2 Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el Artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)

Descripción, páginas

1 – 102 presentadas originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 12 presentadas originalmente

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al listado de secuencias, ver campo adicional
- 3 ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*)
 - ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*)
- 4 ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (Regla 70 2(c)), tal como se indica en el campo suplementario
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*)
 - ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*)

* Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada"

Campo N° V

Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la
novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial,
documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta Declaración

1 Resolución

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-12
	No	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1-12
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1, 10,12
	No	Reivindicaciones	11

2 Documentos y aclaraciones (regla 70 7)

ver hoja adjunta

280

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

1 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 03/030909 A (BAYER CORPORATION, NAGARATHNAM, DHANAPALAN, WANG, CHUNGUANG, CHEN, YUA) 17 de abril de 2003

D2 C T SUPURAN, A SCOZZAFAVA "Inhibidores de la proteínquinasa como agentes anticancerígenos" EXPERT OPIN THER PATENTS, vol 14, no 1, enero de 2004, páginas 35- 53, XP002336074

D3 WO 2004/056807 A (PFIZER PRODUCTS INC, KATH, JOHN, CHARLES, LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 de julio de 2004

D4 WO 2004/056786 A (PFIZER PRODUCTS INC, KATH, JOHN, CHARLES, LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 de julio de 2004

2 D3 y D4 han sido publicados después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y por lo tanto no fueron tomados en cuenta para fines del presente concepto

3 Novedad

La fórmula general (I) de D1 tal como se reivindica en la reivindicación 1 comprende de manera genérica los compuestos de la presente solicitud, sin embargo, puesto que ninguno de los compuestos ejemplificados yacen dentro de la definición de la fórmula (I) del presente invento, se reconoce la novedad con respecto al antecedente D1

4 Nivel inventivo

El problema planteado por la presente solicitud parece ser intentar proporcionar derivados de la pirimidina útiles en el tratamiento del cáncer debido a su actividad como inhibidores de la proteínquinasa

D1 divulga derivados de la pirimidina que difieren de los compuestos de la presente solicitud en que ningún anillo de amino- 2- oxo- 2,3- dihidro- indol es ejemplificado sobre la posición 2 del anillo de pirimidina D1 define de manera genérica que la posición 2 de la pirimidina puede ser sustituida por un amino sustituido por un anillo hetero- bicíclico, ejemplos son ofrecidos para indazoles por ejemplo, los cuales son estructuralmente muy cercanos a los derivados de indol de la presente solicitud Puesto que D2, el cual representa un estudio sobre los compuestos patentados en el campo de los inhibidores de las proteínquinasas, demuestra que el anillo de 2- oxo- 2,3- dihidro- indol representa una característica estructural presente en varios compuestos activos anticancerígenos (ver por ejemplo las páginas 42, 47, 50 de D2), el uso del anillo de 2- oxo- 2,3- dihidro- indol se consideraría por aquella persona experta en el campo enfrentada con el problema de proporcionar fármacos anticancerígenos adicionales como una alternativa adecuada para el anillo bicíclico en la molécula divulgada en D1 En ausencia de datos que demuestren que los compuestos de la presente solicitud posean efectos inesperados en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en D1, no puede reconocerse un nivel inventivo

286
281

4 Aplicación Industrial

La reivindicación 11 está relacionada con un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia

5 Observaciones adicionales

El término "profármaco" utilizado en la reivindicación 1 no es aceptable, puesto que no se conoce a priori cuales grupos deben considerarse que se hidrolicen *in vivo*

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, GROVER, F., Jr
Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04 04 2006

Applicant's or agent's file reference
PC32279A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/IB2005/001201

International filing date (day/month/year)
02 05 2005

Priority date (day/month/year)
14 05 2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Pfritzner, G
Tel +49 89 2399-8032



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32279A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No PCT/IB2005/001201		International filing date (day/month/year) 02 05 2005		Priority date (day/month/year) 14 05 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/12 A61K31/505 A61P35/00				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC et al				
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4. This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the report ☐ Box No II Priority ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 20.06 2005		Date of completion of this report 04 04 2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Lauro, P Telephone No +49 89 2399- 		

28A
28A

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/B2005/001201

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12 3 and 23 1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-102 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*.
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*.

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

29/0
201

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY,**

International application No
PCT/IB2005/001201

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-12
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-10,12
	No	Claims	11

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/030909 A (BAYER CORPORATION; NAGARATHNAM, DHANAPALAN, WANG, CHUNGUANG, CHEN, YUA) 17 April 2003 (2003-04-17)
D2: C. T. SUPURAN, A. SCOZZAFAVA. "Protein kinase inhibitors as anticancer agents" EXPERT OPIN THER PATENTS, vol. 14, no 1, January 2004 (2004-01), pages 35-53, XP002336074
D3: WO 2004/056807 A (PFIZER PRODUCTS INC, KATH, JOHN, CHARLES; LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 July 2004 (2004-07-08)
D4: WO 2004/056786 A (PFIZER PRODUCTS INC; KATH, JOHN, CHARLES, LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH) 8 July 2004 (2004-07-08)

2 D3 and D4 have been published after the priority date of the present application and are therefore not taken into account for the purposes of the present opinion.

3. Novelty

The general formula (I) of D1 as claimed in claim 1 generically comprises the compounds of the current application; however, since none of the exemplified compounds fall within the definition of formula (I) of the present application, novelty re D1 is acknowledged.

4. Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of pyrimidine derivatives useful in the treatment of cancer due to their activity as protein kinase inhibitors.

D1 discloses pyrimidine derivatives which differ from the compounds of the present application in that no amino-2-oxo-2,3-dihydro-indole ring is exemplified at the 2-position of the pyrimidine ring. D1 generically defines that the 2 position of the pyrimidine may be substituted by an amino substituted with a hetero-bicyclic ring; examples are given for e.g. indazoles, which are structurally very close to the indole

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001201

derivatives of the present application. Since D2, which is a study on the compounds patented in the field of protein kinase inhibitors, shows that the 2-oxo-2,3-dihydro-indole ring represents a structural feature which is present in several active anticancer compounds (see e.g. pp 42, 47, 50 of D2), the use of the 2-oxo-2,3-dihydro-indole ring would be considered by the skilled person faced with the problem of providing further anticancer drugs as a suitable alternative for the bicyclic ring in the molecule disclosed in D1. In the absence of data which show that the compounds of the current application possess unexpected effects compared to the structurally closest compounds disclosed in D1, no inventive step can be acknowledged.

4. Industrial applicability

Claim 11 is directed to a method for treatment of the human or animal body by therapy

5. Further observations.

- The term "prodrug" used in claim 1 is not acceptable, since it is not known a priori which groups are to be considered to hydrolyse in vivo



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Nov. 03 de 2006.

Camara 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

289

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 294

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 112530
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001201
	Fecha inicio fase nacional	14/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2374
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

26 DIC. 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado