

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 105801 A
7(51) C 07 D 263/10

C 07 D 257/04
A 61 K 31/4196
C 07 D 249/14
A 61 K 31/4196
C 07 D 271/113
A 61 K 31/4245
C 07 D 249/12
A 61 P 37/02
A 61 P 31/18
A 61 K 31/421

(21) Регистров № 105801A

(22) Заявено на 09.08.2001

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 115875 (32) 13.01.99 (33) US
122420 02.03.99 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

WARNER-LAMBERT COMPANY
MORRIS PLAINS, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Haile Tecle, Ann Arbor, MI
Stephan Douglas Barrett, Livonia, MI
Alexander James Bridges, Saline, MI
Lu-Yan Zhang, Ann Arbor, MI (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

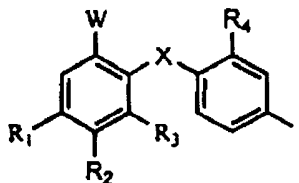
PCT/US99/30416, 21.12.99

(87) № и дата на PCT публикация:

WO00/42029, 20.07.2000

(54) 1-ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ ЗАМЕСТЕНИ ДИАРИЛАМИНИ

(57) Изобретението се отнася до 1-хетероциклични заместени диариламини с формула



до методи за получаването и приложението им, както и до състави, които ги съдържат.

45 претенции

BG 105801 A

76 - 01 / ФБ

1 - ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ ЗАМЕСТНЕНИ ДИАРИЛАМИНИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до диариламини, по - специално до 1 - хетероциклични заместени диариламини.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

МЕК - ензимите представляват кинази с двойна специфичност, участващи например в имуномодулацията, инфламацията и пролиферативните заболявания, като рак и рестеноза.

Пролиферативните заболявания се предизвикват от дефект във вътреклетъчната сигнална система или в механизмите за пренасяне на сигналите от различни протеини. Дефектите включват промени или във вътрешната активност или в клетъчната концентрация на един или повече сигнални протеини в сигналната каскада. Клетката може да произвежда растежен фактор, който се свързва към своя собствен рецептор, в резултат на което се получава автокринна верига, която непрекъснато стимулира пролиферацията. Мутации и свръхпроизводство на вътреклетъчни

сигнални протеини могат да доведат до фалшив митогенен сигнал вътре в клетката. Някои от най - често срещаните мутации се откриват в гени, кодиращи протеини, известни като Ras, G - протеин, който се активира, когато се свърже с GTP (гуанинтрифосфат) и се инактивира, когато се свърже с GDP (гуаниндифосфат). Споменатите по - горе растежно - факторни рецептори, както и много други митогенни рецептори, когато се активират водят до превръщането на Ras от GDP - свързващо състояние в GTP - свързващо състояние. Този сигнал е абсолютна предпоставка за пролиферацията на повечето клетъчни типове. Дефекти в тази сигнална система, по - специално в деактивирането на Ras - GTP - комплекса са общи при карциномите и водят до сигнална каскада, при която Ras е хронично активиран.

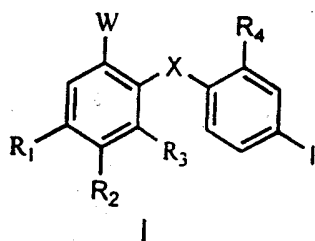
Активираният Ras, от своя страна, води до отключване активирането на каскада от серин / треонин - кинази. Една от групите кинази, за която е известно, че изисква активен Ras - GTP за собствено активиране, е Ras - фамилията. Те от своя страна активират MEK (напр. MEK_1 и MEK_2), който след това активира MAP - киназата, ERK (ERK_1 и ERK_2). Активирането на MAP - киназата чрез митогени се оказва, че е твърде важно за пролиферацията; получената активност на тези кинази е достатъчна да предизвика клетъчна трансформация. Блокирането на потока от Ras - сигнали, например чрез използване на доминантно негативен Raf - 1 протеин, може напълно да инхибира митогенезата, която се предизвиква или от разположените по клетъчната повърхност рецептори или от онкогенни Ras - мутанти. Въпреки, че Ras не е сам по себе си протеин - киназа, той участва в активирането на Raf и други кинази, по механизма главно на

фосфорилирането. Веднъж активирани, Raf и другите кинази фосфорилират MEK в областта в два близко разположени серинни остатъка, S²¹⁸ и S²²² в случая на MEK₁, което е предпоставка за активирането на MEK като киназа. MEK, от своя страна, фосфорилира MAP - киназата на две места тирозин, Y¹⁸⁵ и трионин остатък, T¹⁸³, разделени само от аминокиселина. Това двойно фосфорилиране активира MAP - киназата най - малко стократно. Активираната MAP - киназа може след това да катализира фосфорилирането на голям брой протеини, включително различни транскрибционни фактори и други кинази. Много от тези MAP фосфорилирани кинази са митогенно активирани за редица протеини, с които се свързват, като киназа, транскрибционен фактор или други клетъчни протеини. Допълнително, към Raf₁ и MEKK, други кинази активират MEK, при което MEK сам по себе си се явява като сигнал за натрупваща се киназа. Понастоящем - се счита, че MEK притежава висока специфичност при фосфорилирането на MAP - киназата. Фактически до момента не съществува друг субстрат за MEK освен MAP - киназата, ERK, и MEK не фосфорилира пептиди, базиращи се на фосфорилиращи участъци от MAP - киназата или дори фосфорилират денатурирана MAP - киназа. Оказва се, също така, че MEK е свързан здраво с MAP - киназата преди да я фосфорилира, което навежда на мисълта, че фосфорилирането на MAP - киназата с помощта на MEK може да изисква предварително силно взаимодействие между двата протеина. Всички тези изисквания и необикновенната специфичност на MEK водят до извода, че е налице достатъчна разлика в механизма на действието ѝ по отношение на другите протеин - кинази, които селективно инхибират MEK, вероятно действайки по - скоро по алостеричен

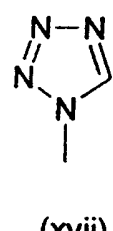
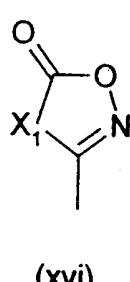
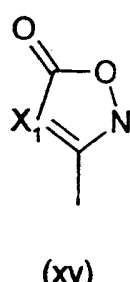
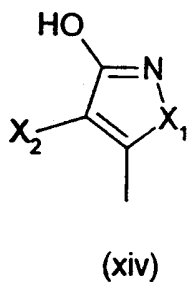
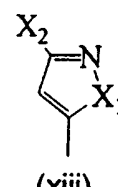
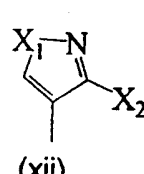
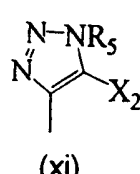
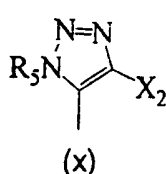
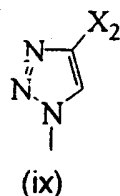
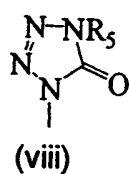
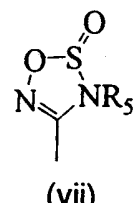
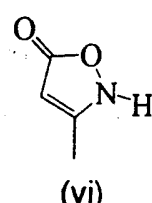
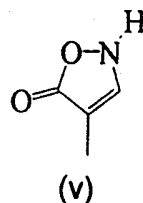
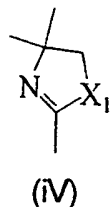
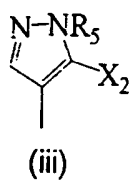
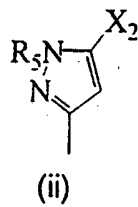
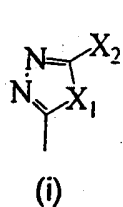
механизъм, отколкото чрез обикновено блокиране на АТР - свързващите места.

СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО И ПРЕДИМСТВА

Настоящото изобретение се отнася до съединение със следната формула (I):



в която W е с една от следните формули (i) - (xiii) :



където X_1 е O, S или NR_F , X_2 е OH, SH или NHR_E . Всеки един от R_E и R_F е H или C_{1-4} алкил; всеки един от R_1 и R_2 е независимо един от друг избрани от групата на H, F, NO_2 и Cl; R_1 може също да бъде $SO_2NR_GR_H$ или R_1 и R_2 , заедно с бензоловия пръстен образуват индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол или бензтиазол. R_3 е избран от групата на H и F; всеки един от радикалите R_G , R_H и R_4 , независимо един от друг, са избрани от групата на H, Cl и CH_3 . R_5 е H или C_{1-4} алкил. Всеки един от изброените по - горе радикали може да бъде заместен по избор с 1 до 3 заместителя, избрани независимо един от друг от групата на хало, хидроксид, амино, (амино)сулфонил и NO_2 . Всеки от хетероциклените радикали, изброени по - горе, е заместен по избор с 1 до 3 заместителя, избрани независимо един от друг от групата на хало, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-4} алкенил, C_{3-4} алкинил, фенил, хидроксид, амино, (амино)сулфонил и NO_2 , при което тези заместители от своя страна могат да бъдат заместени по избор с 1 до 2 от следните, избрани независимо един от друг заместители : хало, C_{1-2} алкил, хидроксид, амино и NO_2 .

Освен до горните съединения, изобретението се отнася, също така, и до фармацевтично приемливите им соли или до техните C_{1-8} естери. Например, описаните алкохолни съединения могат да образуват естери със структура, получена посредством изместване на H от хидроксилната група с $-C(=O)C_{1-7}$ ацилова група.

Изобретението се отнася също така и до фармацевтични състави, включващи : а) съединение с формула (I) и б) фармацевтично приемлив носител.

По - нататък, изобретението се отнася до метод за лечение на пролиферативни заболявания, като рак, рестеноза, псориазис,

автоимунни заболявания и атеросклероза. Други аспекти на изобретението са свързани с методи за лечение на свързани с МЕК (включително свързани с Ras) ракови заболявания, както солидни, така и хематопоеични. Видовете рак включват: колоректален, цервикален, рак на млечната жлеза, овариален, тумор на мозъка, остра левкемия, рак на стомаха, недребноклеъчен белодробен рак, рак на панкреаса и на бъбреците. Друг аспект на изобретението се отнася до методи за лечение и ограничаване на симптомите на отхвърляне при присаждане на клетка(и), органи, крайници, кожа и костен мозък, лечение на остеоартрит, ревматоиден артрит, кистозна фиброза, усложнения, свързани с диабет (вкл. диабетична ретинопатия и диабетична нефропатия), хепатомегалия, кардиомегалия, удар (остър локален исхемичен удар и обширна церебрална исхемия), сърдечни увреждания, септичен шок, астма и заболявания на Alzheimer. Съединенията, съгласно изобретението, могат също така да се прилагат като антивирусни агенти за лечение на вирусни инфекции, като като вируса на HIV, вируса на хепатит(В) (HBV), човешки папиломен вирус (HPV), цитомегаловирус (CMV) и вируса на Epstein - Barr (EBV). Тези методи включват етап на въвеждане в пациента, нуждаещ се от лечение или страдащ от посочените заболявания или състояния, на фармацевтично ефективно количество от описаното съединение или на фармацевтичен състав, който го съдържа.

Изобретението се отнася, също така, до методи за комбинирана терапия, като методи за лечение на рак, при които следва облъчваща терапия или химиотерапия, например с митотични инхибитори, като taxane или vinca alkaloid. Митотични инхибитори са например следните препарати: paclitaxel, docetaxel,

vincristine, vinblastine, vinorelbine и vinflunine. Други терапевтични комбинации включват МЕК - инхибитор, съгласно изобретението, и противотуморен аген, като cisplatin, 5 - fluoruracil или 5 - флуор - 2, 4 - (1H, 3H) - пиримидиндион (5FU), flutamide и gemcitabine.

Химиотерапията или облъчващата терапия могат да се прилагат преди, едновременно с, или след въвеждането на описаното съединение, съгласно изобретението, в зависимост от нуждите на пациента.

Изобретението се отнася, също така, до методите за синтез на основните и междинните съединения.

Други аспекти на изобретението са разкрити в описанието, примерите и претенциите, които следват по - долу.

ДЕТАЙЛНО РАЗКРИВАНЕ СЪЩНОСТТА НА ИЗОРЕТЕНИЕТО :

Изобретението се отнася до диариламинови съединения, фармацевтични състави на тяхна основа и до методи за приложението на тези съединения и състави.

Съгласно един аспект на изобретението, съединенията са МЕК- инхибитори. Изследванията на инхибиращия ефект на МЕК включват каскада от опити *in vitro* за инхибитори на MAP - киназа, които са описани последователно в колона 6, ред 36 до колона 7, ред 4 в US N 5 525 625 и *in vitro* изследвания на МЕК, дадени в колона 7, ред 4 - 27 на същия патент, (виж също Примери 9 - 12 по - долу).

А. Термини:

По - долу са дефинирани термините в светлината на използването им в настоящото описание.

Алкилови групи включват алифатни (напр. хидрокарбилови или въглеродни радикалови структури, съдържащи въглеродни и водородни атоми) със свободна валенция. Под алкилова група се разбира такава с права или разклонена структура. Примери за алкилови групи са: метил, етил, пропил, изопропил, бутил, *n* - бутил, изобутил, *t* - бутил, пентил, изопентил, 2, 3 - диметилпропил, хексил, 2, 3 - диметилхексил, 1, 1 - диметилпентил, хептил и октил. Циклоалкиловите групи включват : циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и циклооктил.

Алкиловите групи могат да бъдат заместени с 1, 2, 3 или повече заместители, които са независимо един от друг избрани от групата на халоген (флуор, хлор, бром или йод), хидрокси, амино, алкокси, алкиламино, диалкиламино, циклоалкил, арил, арилокси, арилалкилокси, хетероциклен радикал и оксихетероциклен радикал. Характерни представители включват: флуорметил, хидроксиетил, 2, 3 - дихидроксиетил, (2 или 3 - фуранил)метил, циклопропилметил, бензилоксиетил, (3 - пиридинил)метил, (2 или 3 - фуранил)метил, (2 - тиенил)етил, хидроксипропил, аминоциклохексил, 2 - диметиламинобутил, метоксиметил, N - пиридинилетил, диетиламиноетил и циклобутилметил.

Алкениловите групи са аналогични на алкиловите групи, но са най - малко с една двойна връзка (два съседни sp^2 въглеродни атома). В зависимост от мястото на двойната връзка и заместителите, без значение какви са те, геометрията на двойната връзка се определя като *entgegen* (*E*) или *zusammen* (*Z*) , *cis* или *trans*. Аналогично, алкиниловите групи имат най - малко

една тройна връзка (два съседни sp въглеродни атома). Ненаситените алкенилови или алкинилови групи могат да притежават една или повече двойни или тройни връзки, респективно, или смес от тях; подобно на алкиловите групи, ненаситените групи могат да бъдат с права или разклонена верига, като могат да бъдат заместени, както беше посочено по-горе за алкиловите групи и както ще бъде илюстрирано в примерите. Примери за алкенили, алкинили и заместени форми включват *cis* - 2 - бутенил, *trans* - 2 - бутенил, 3 - бутинил, 3 - фенил - 2 - пропинил, 3 - (2' - флуорфенил) - 2 - пропинил, 3 - метил (5 - фенил) - 4 - пентинил, 2 - хидрокси - 2 - пропинил, 2 - метил - 2 - пропинил, 2 - пропенил, 4 - хидрокси - 3 - бутинил, 3 - (3 - флуорфенил) - 2 - пропинил и 2 - метил - 2 пропенил. Във формула (I), алкениловите и алкиниловите групи могат да бъдат напр. : C_{2-4} или C_{2-8} , и са за предпочитане C_{3-4} или C_{3-8} .

По - общо форми на заместени въглеродородни радикали включват хидроксиалкил, хидроксиалкенил, хидроксиалкинил, хидроксициклоалкил, хидроксиарил и съответните форми на представките amino-, halo-, (напр. флуор-, хлор- или бром-), нитро-, алкил- фенил-, циклоалкил- и пр. или комбинация от заместители. Ето защо, във формула (I) заместените алкили включват хидроксиалкил, aminoалкил, нитроалкил, haloалкил, алкилалкил (разклонени алкили, като метилфенил), (циклоалкил) алкил, фенилалкил, алкокси, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, арилалкил, арилоксиалкил, арилалкилоксиалкил, (хетероцикличен радикал)алкил и (хетероцикличен радикал)оксиалкил. Така R_1 включва хидроксиалкил, хидроксиалкенил, хидроксиалкинил, хидроксициклоалкил, хидроксиарил, aminoалкил, aminoалкенил,

аминоалкинил, аминоциклоалкил, аминоарил, алкилалкенил, (алкиларил)алкил, (халоарил)алкил, (хидроксиарил)алкинил и пр. Аналогично, R_A включва хидроксиалкил и аминоарил, а R_B включва хидроксиалкил, аминоалкил и хидроксиалкил (хетероцикличен радикал)алкил.

Хетероцикличните радикали, които включват, без да се ограничават само до хетероарили, са : фурил, оксазолил, изоксазолил, тиофенил, тиазолил, пиролил, имидазолил, 1, 3, 4 - триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил и техните неароматни аналози. Примери за хетероциклични радикали по - нататък включват: пиперидил, хинолил, изотиазолил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тетраhydroфурил, тетраhydroпиролил, октахидроиндолил, октахидробензотиафуранил и октахидробензофуранил.

Селективни MEK 1 и MEK 2 - инхибитори са тези съединения, които инхибират MEK 1 и MEK 2 - ензимите, съответно, без в действителност да инхибират други ензими, като MKK 3, PKC, Cdk2A, фосфорилаза киназа, EGF и PDGF - рецепторкинази и C - src. Най - общо, селективен MEK 1 и MEK 2 - инхибитори имат IC_{50} за MEK 1 и MEK 2, което е най - малко една петдесета (1/50) от IC_{50} за всеки един от по - горе изброените ензими. Предпочита се, когато селективният инхибитор е с IC_{50} , което е най - малко 1/100, по - добре 1/500, а най - добре 1/1000, 1/5000, или по - малко спрямо IC_{50} за един или повече от по - горе изброените ензими.

В. Съединения

Един аспект, съгласно изобретението, се отнася до съединенията, описаните във формула (I) в раздела „Същност на изобретението“.

Различни варианти на изобретението включват съединения, в които : (а) R_1 е бром или хлор; (в) R_2 е флуор; (с) R_3 е H; (d) R_2 и R_3 е H; (е) R_2 и R_3 е флуор; (f) R_1 е бром; (g) R_1 , R_2 и R_3 е флуор; (h) R_2 е нитро; (i) R_3 е H; (j) R_4 е хлор; (к) R_4 е метил; (l) R_5 е H; (m) R_5 е CH_3 ; (n) X_1 е O или S; (о) X_1 е NH или NCH_3 ; (p) X_2 е OH, SH или NH_2 ; (q) X_2 е OH; (r) X_2 е NHR_E ; (s) R_4 е хлор или метил; както и различни техни комбинации.

За предпочитане е, когато един от заместителите в хетероцикличния радикал е алкенилов или алкинилов, чиято двойна или тройна връзка съответно не са в съседство с мястото на свързването. Например, в подобна ситуация, заместителят е за предпочитане е проп - 2 - инил или бут - 2 или 3 - енил, или не толкова предпочитани е проп - 1 - инил или бут - 1 - енил.

Примери за тези съединения включват: [5 - флуор - 2 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [2, 3 - дифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; (4 - йод - 2 - метил - фенил) - [2, 3, 4 - трифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - амин; [4 - бром - 2, 3 - дифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [5 - флуор - 4 - нитро - 2 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [2 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 5 - флуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3, 4 - трифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [4 - бром - 6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [2 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 5 - флуор - 4

- нитро - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; и 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол;

Други примери вкључват: 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -

фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4,]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4,]триазол - 3 - иламин; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4,]триазол - 3 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4,]триазол - 3 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4

- йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; и 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол.

Допълнителни примери за съединенията включват : 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - пиразол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -

фенил] - 1H - пиразол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1H - пиразол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1H - пиразол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 1H - пиразол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1 - метил - 1H - пиразол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1 - метил - 1H - пиразол - 3 - ол; 1 - метил - 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1H - пиразол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1 - метил - 1H - пиразол - 3 - ол; и 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 1 - метил - 1H - пиразол - 3 - ол.

Изобретението включва също така следните съединения :
 5 - [2 - (2 - amino - 4 - йод - 2 - фениламино) - 4 - флуор - фенил] - 1

- метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 3, 4 - дифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 3, 4, 5 - трифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 5 - бром - 3, 4 - дифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 4 - флуор - 5 - нитро - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 1Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 3 - метил - 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 3Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 3 - метил - 3Н - [1, 2, 3]триазол - 4 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - пиразол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - пиразол - 3 - ол; 2 - метил - 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - пиразол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - пиразол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 2 - метил - 2Н - пиразол - 3 - ол; 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - метил - 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [5 -

бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 1 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 1 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 1 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; и 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол.

Други примери, съгласно изобретението включват : 3 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; [5 - флуор - 2 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2l>4_ - [1, 2, 3, 5] оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [2, 3 - дифлуор - 6 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2l>4_ - [1, 2, 3, 5] оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; (4 - йод - 2 - метил - фенил) - [2, 3, 4 - трифлуор - 6 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2l>4_ - [1, 2, 3, 5] - оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - амин;) [4 - бром - 2, 3 - дифлуор - 6 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2l>4_ - [1, 2, 3, 5] - оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) амин; [5 - флуор - 4 -

нитро - 2- (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2,4_ - [1, 2, 3, 5] - оксатиадазол - 4 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) амин;
 4 - [4 - флуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; и 4 - [4 - флуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он.

Следват съединения, в които R_1 може да бъде също $SO_2NR_G R_H$ или R_1 и R_2 заедно с бензолното ядро, към което те са прикрепени, образуват индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол или бензотиазол, включващи следните групи съединения :

Група 1

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - хидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсулфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - хидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - N - метил - бензолсулфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - хидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - N, N - диметил - бензолсулфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - хидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - N - метил - N - (3 - морфолин - 4 - ил - пропил) - бензолсулфонамид

- (5) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - N - [2 - (2 - метокси - етокси) - етил] - бензолсульфонамид
- (6) N - (2 - диметиламино - етил) - 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - N - метил - бензолсульфонамид

Група 2

- (1) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2 - флуор - 5 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Група 2b

- (1) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - N - метил - N - (3 - морфолин - 4 - ил - пропил) - бензолсульфонамид

- (3) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - N - [3, (4 - метил - пиперазин - 1 - ил) - пропил] - бензолсульфонамид
- (6) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - N - (3 - пиперидин - 1 - ил - пропил) - бензолсульфонамид

Группа 3

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид
- (2) 2 - флуор - 5 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид
- (4) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - меркапто - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 4

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 4
- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 2 - флуор - 4 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 5
- (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 -
ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
бензолсульфонамид
- (4) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 4
- (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 -
(5 - гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) -
бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 -
гидрокси - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 5

- (1) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 -
(4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 5 - (4 - йод -
фениламино) - 2 - меркапто - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор -
4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 2 - флуор - 4 -
(4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4
- йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (6) 5 - (5 - амино - 1, 3, 4 - тиadiaзол - 2 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4
- йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид

Група 6

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - хидрокси - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил)
- 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламин) - бензолсулфонамид
- (2) 2 - флуор - 4 - (5 - хидрокси - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил)
- 5 - (4 - йод - фениламин) - бензолсулфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - хидрокси - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 -
ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламин) -
бензолсулфонамид
- (4) 5 - [4 - (2 - диметиламино - етил) - 5 - хидрокси - 4Н - 1, 2,
4 - триазол - 3 - ил] - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламин) -
бензолсулфонамид
- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламин) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 -
хидрокси - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) -
бензолсулфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламин) - 2 - флуор - 5 - (5 -
хидрокси - 4 - метил - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) -
бензолсулфонамид

Група 7

- (1) 5 - (5 - амино - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) - 4 - (4 - йод -
2 - метил - фениламино) - бензолсулфонамид
- (2) 4 - (5 - амино - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) 2 - флуор - 5 -
(4 - йод - фениламино) - бензолсулфонамид
- (3) 5 - (5 - амино - 4 - метил - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) -
2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
бензолсулфонамид
- (4) 5 - [5 - амино - 4 - (3 - диметиламино - пропил) - 4Н -
1, 2, 4 - триазол - 3 - ил] - 2 - флуор - 4 - (4 - йод -
фениламино) - бензолсулфонамид

- (5) 5 - (5 - амино - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (6) 5 - (5 - амино - 4 - метил - 4Н - 1, 2, 4 - триазол - 3 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид

Группа 8

- (1) 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 9

- (1) 5 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 2 - бром - 5 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид

- (4) 5 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (6) 5 - (3 - амино - изоксазол - 5 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид

Группа 10

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - бром - 5 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (3 - меркапто - изоксазол - 5 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 11

- (1) 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид

- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 5 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - бром - 4 - (3 - гидрокси - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 12

- (1) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - хлор - 5 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 13

- (1) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид

- (4) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - бензолсульфонамид
- (5) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - флуор - 4 - (- 4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 5 - (3 - амино - изоксазол - 4 - ил) - 2 - хлор - 5 - (- 4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 14

- (1) 5 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 2 - флуор - 4 - (- 4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 5 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - бензолсульфонамид
- (3) 5 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 5 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 4 - (2 - хлор - 4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 2, 3 - дифлуор бензолсульфонамид
- (5) 5 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 2 - флуор - 4 - (- 4 - йод - 2 - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - амино - 5Н - пирол - 3 - ил) - 2 - хлор - 5 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 15

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1 - метил - 1Н - пиразол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 1Н - пиразол - 4 - ил) - бензолсульфонамид

- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 1Н - пиразол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 1Н - пиразол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 5 - { 5 - гидрокси - 1 - [3 - (4 - метил - пиперазин - 1 - ил) - пропил] - 1Н - пиразол - 4 - ил } - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - флуор - 4 - (5 - гидрокси - 1Н - пиразол - 4 - ил) - 5 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 16

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3 - метил - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - флуор - 5 - { 5 - гидрокси - 3 - [2 - (2 - метокси - етокси) - етил] - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил } - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 17

- (1) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3 - метил - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 5 - (5 - гидрокси - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил) - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - флуор - 5 - { 5 - гидрокси - 3 - [2 - (2 - метокси - етокси) - етил] - 3Н - 1, 2, 3 - триазол - 4 - ил } - 4 - (4 - йод - фениламино) - бензолсульфонамид

Группа 18

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (5 - оксо - 4, 5 - дигидро - тетразол - 1 - ил) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - оксо - 4, 5 - дигидро - тетразол - 1 - ил) - бензолсульфонамид

- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 -
(5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 -
(5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (5 - оксо - 4, 5 -
дихидро - тетразол - 1 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 2, 6 - дифлуор - 3 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (5 - оксо -
4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 19

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (5 -
оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (4 -
метил - 5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 -
(5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 -
(5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) -
бензолсульфонамид
- (5) 5 - [4 - (2 - диметиламино - етил) - 5 - оксо - 4, 5 - дихидро
- тетразол - 1 - ил] - 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламин) -
бензолсульфонамид

- (6) 2 - флуор - 5 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (4 - метил - 5 - оксо - 4, 5 - дихидро - тетразол - 1 - ил) - бензолсульфонамид

Група 20

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (2) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (4) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2,3 - дифлуор - 5 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (5) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 2 - флуор - 5 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид

Група 21

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (3 - метил - 2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид

- (2) 2, 6 - дифлуор - 3 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 4 -
(3 - метил - 2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 -
оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 6 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 -
(3 - метил - 2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 -
оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (4) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (3 - метил - 2 -
оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол - 4 - ил) -
бензолсульфонамид
- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (3
- метил - 2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 - оксатиадиазол
- 4 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - N - метил
- 5 - (3 - метил - 2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 1, 2, 3, 5 -
оксатиадиазол - 4 - ил) - бензолсульфонамид

Група 22

- (1) 2 - флуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - (5 -
оксо - 2, 5 - дихидро - изоксазол - 3 - ил) -
бензолсульфонамид
- (2) 2, 6 - дифлуор - 3 - (4 - йод - фениламино) - 4 - (5 - оксо -
2, 5 - дихидро - изоксазол - 3 - ил) - бензолсульфонамид
- (3) 2, 3 - дифлуор - 4 - (4 - йод - 2 - метил фениламино) - 5 - (5
- оксо - 2, 5 - дихидро - изоксазол - 3 - ил) -
бензолсульфонамид
- (4) 4 - флуор - 4 - (4 - йод - фениламино) - 5 - (5 - оксо - 2, 5 -
дихидро - изоксазол - 3 - ил) - бензолсульфонамид

- (5) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2, 3 - дифлуор - 5 - (5 - оксо - 2, 5 - дихидро - изоксазол - 3 - ил) - бензолсульфонамид
- (6) 4 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - флуор - 5 - (5 - оксо - 2, 5 - дихидро - изоксазол - 3 - ил) - бензолсульфонамид

Группа 23

- (1) 5 - [6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 1Н - бензимидазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (2) 5 - [6 - (4 - йод - фениламино) - бензофуран - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (3) 5 - [7 - флуор - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоксазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (4) 5 - [5 - (4 - йод - фениламино) - бензофуран - 6 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (5) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 7 - флуор - 1, 3 - дихидро - изобензофуран - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (6) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 1 - метил - 1Н - бензимидазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол

Группа 24

- (1) 5 - [2 - amino - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 1Н - бензимидазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (2) 5 - [6 - (4 - йод - фениламино) - бензо [b]тиофен - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (3) 5 - [7 - флуор - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензотиазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол

- (4) 5 - [5 - (4 - йод - фениламино) - бензо [b]тиофен - 6 - ил] -
1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (5) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 7 - флуор - 1, 3 -
дихидро - бензо [c]тиофен - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2
- ол
- (6) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 2 - оксо - 2, 3 -
дихидро - 1H - 2Si>4_-2, 1, 3 - бензотиадиазол - 5 - ил] -
1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол

Группа 25

- (1) 5 - [2 - амино - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
бензотиазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (2) 5 - [6 - (4 - йод - фениламино) - 1H - индол - 5 - ил] - 1, 3, 4
- оксадиазол - 2 - ол
- (3) 5 - [7 - флуор - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
бензотиазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (4) 5 - [5 - (4 - йод - фениламино) - 1H - индол - 6 - ил] - 1, 3, 4
- оксадиазол - 2 - ол
- (5) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 7 - флуор - 2, 3 -
дихидро - 1H - изоиндол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол -
2 - ол
- (6) 5 - [5 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 1H - индазол - 6 -
ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол

Группа 26

- (1) 5 - [2 - амино - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
бензотиазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (2) 5 - [6 - (4 - йод - фениламино) - 1H - индол - 5 - ил] - 1, 3, 4 -
оксадиазол - 2 - ол

- (3) 5 - [7 - флуор - 6 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоксазол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (4) 5 - [5 - (4 - йод - - фениламино) - бензоксазол - 6 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (5) 5 - [6 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 7 - флуор - 2, 3 - дихидро - 1Н - изоиндол - 5 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол
- (6) 5 - [5 - (2 - хлор - 4 - йод - фениламино) - 1Н - индазол - 6 - ил] - 1, 3, 4 - оксадиазол - 2 - ол

С. Синтези

Описаните съединения могат да бъдат синтезирани, съгласно Схеми 1 - 25 или техни варианти. Начинът на работа по тези схеми е илюстриран в Примерите от 1 до 8 по - долу. Разтворителят между съединение 4 и 5 в Схема 1 е толуол (PhMe).

Схема 1

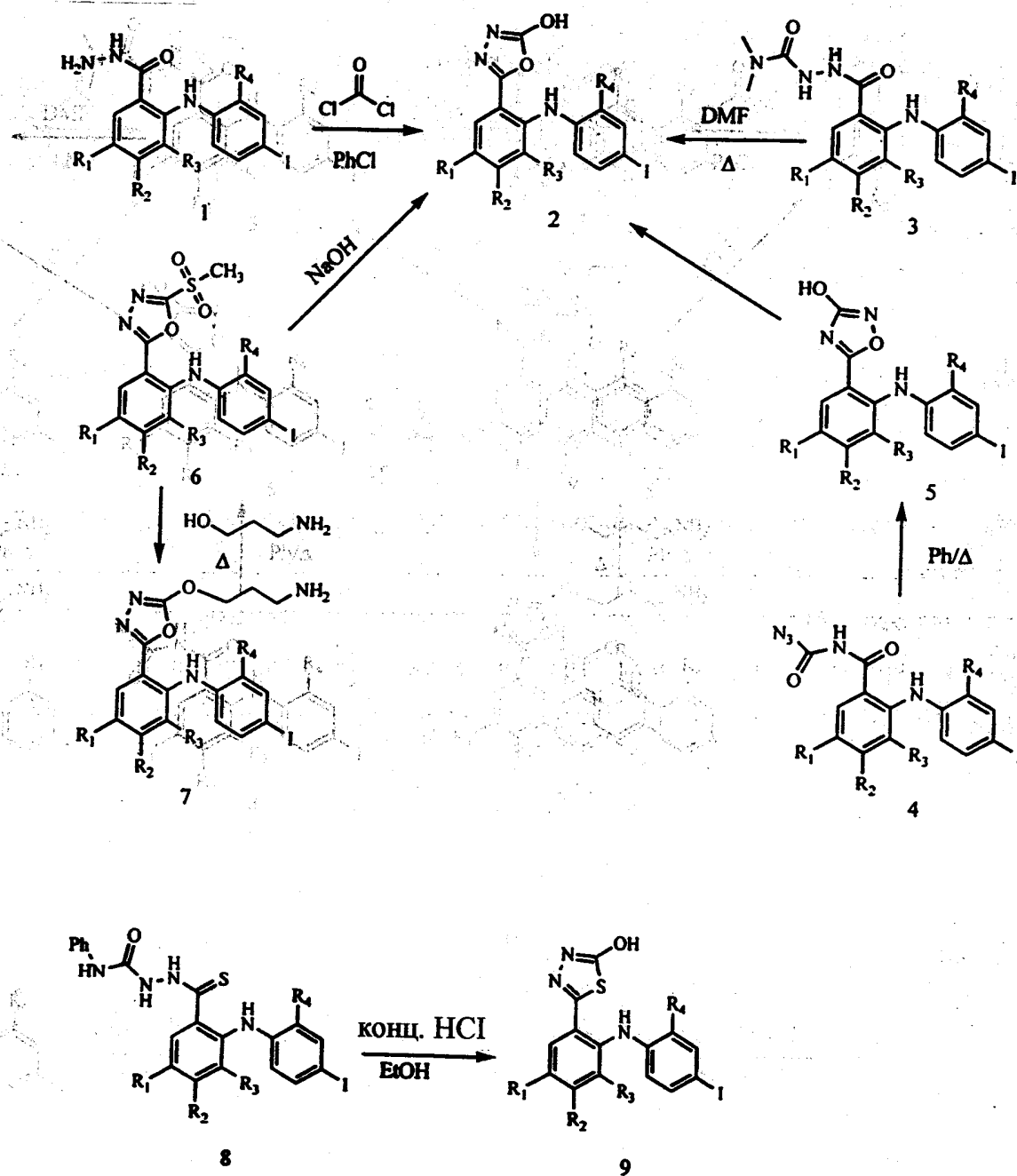


Схема 2

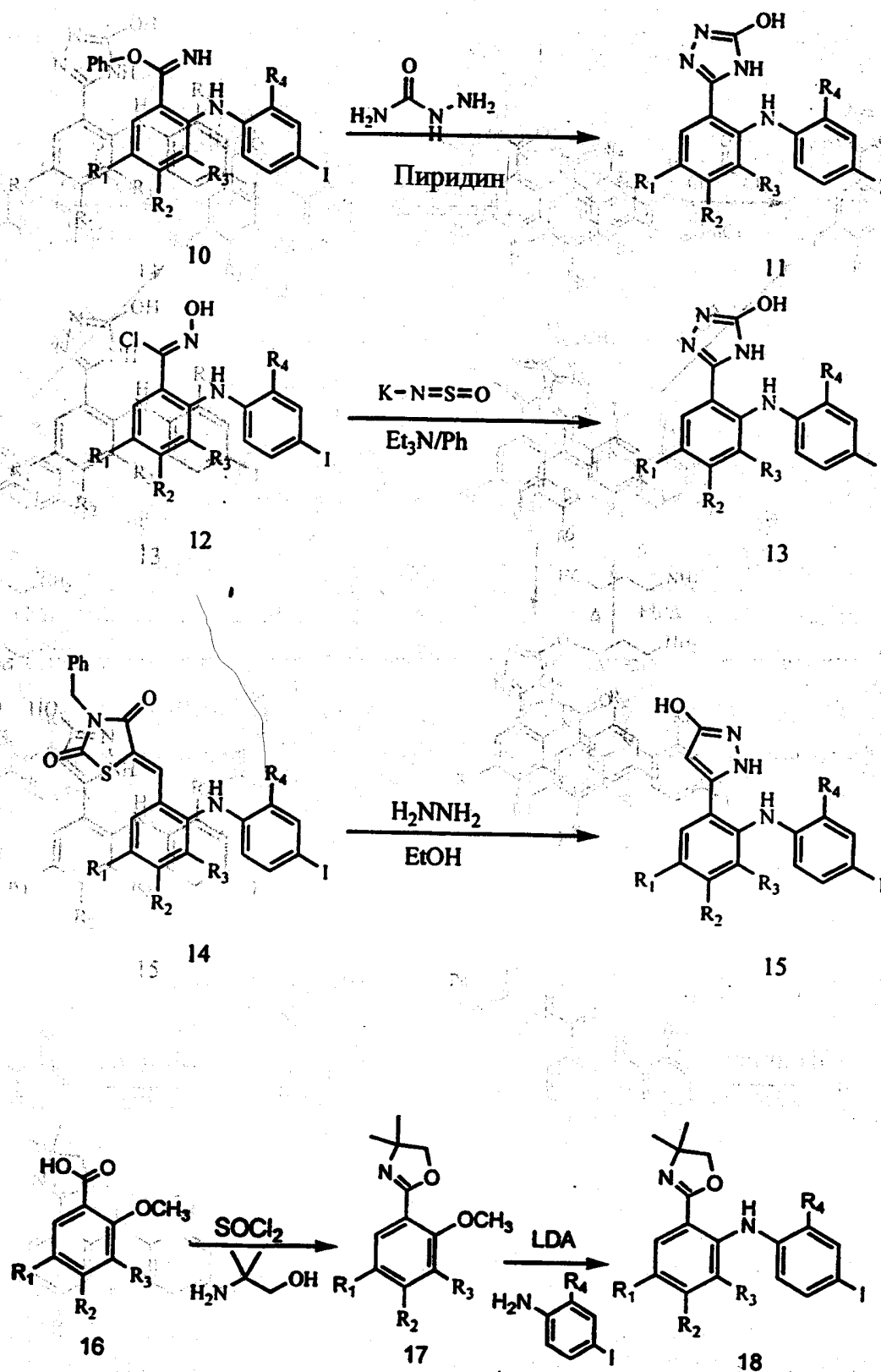


Схема 3



Схема 4

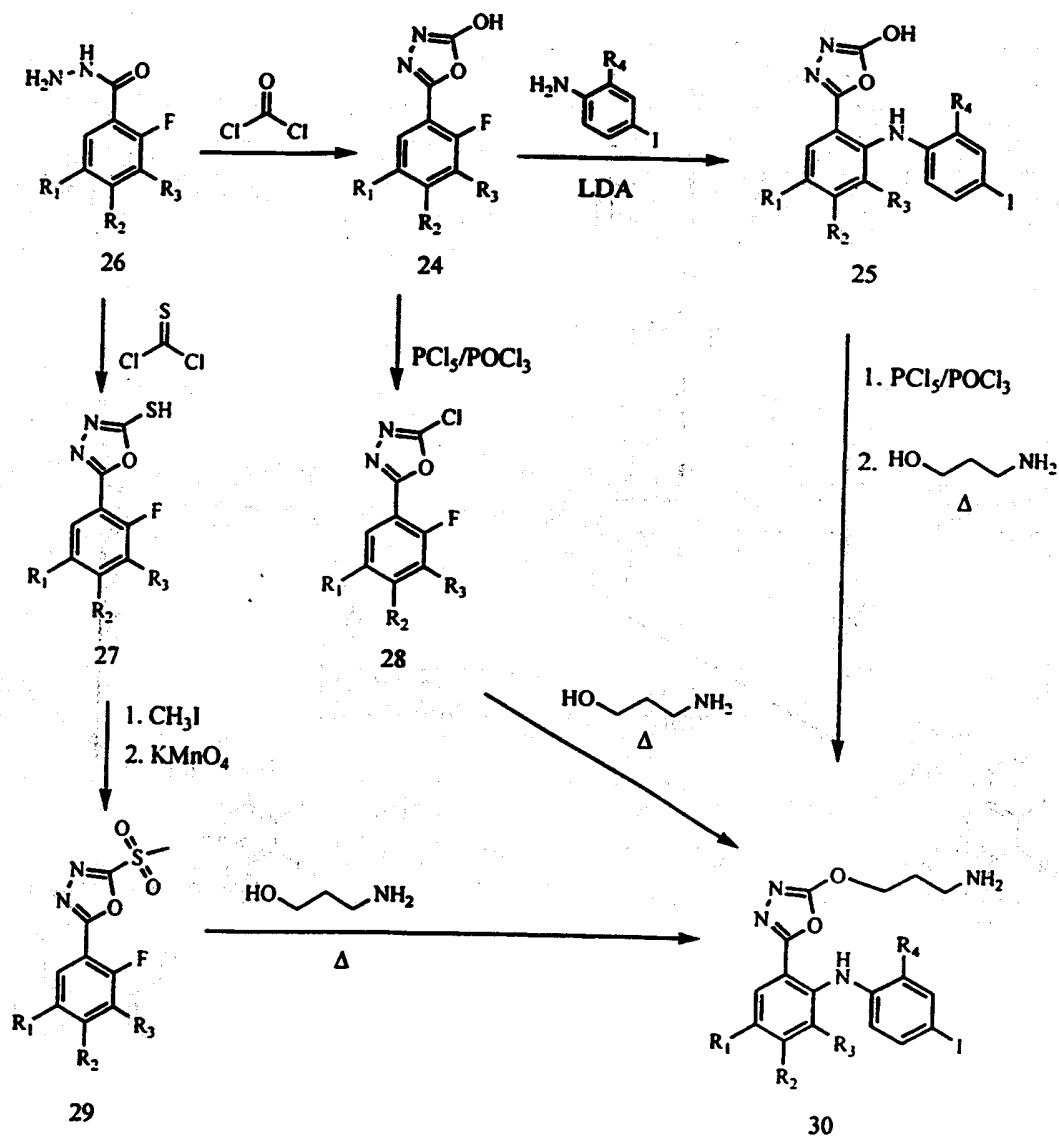
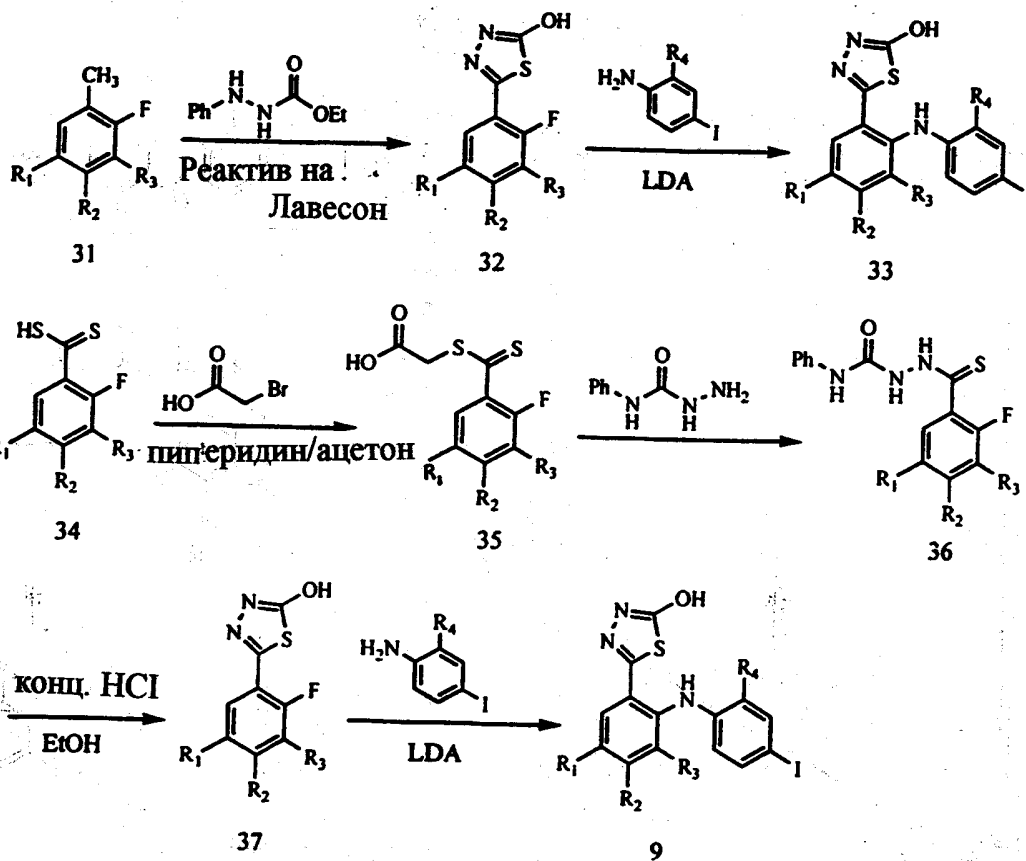


Схема 5



Cхема 6 :

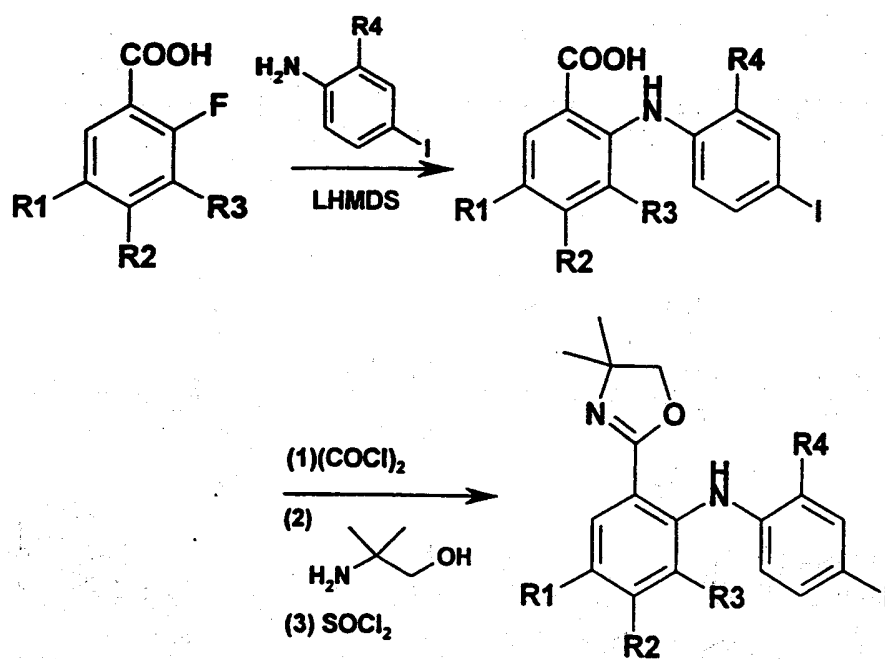


Схема 7

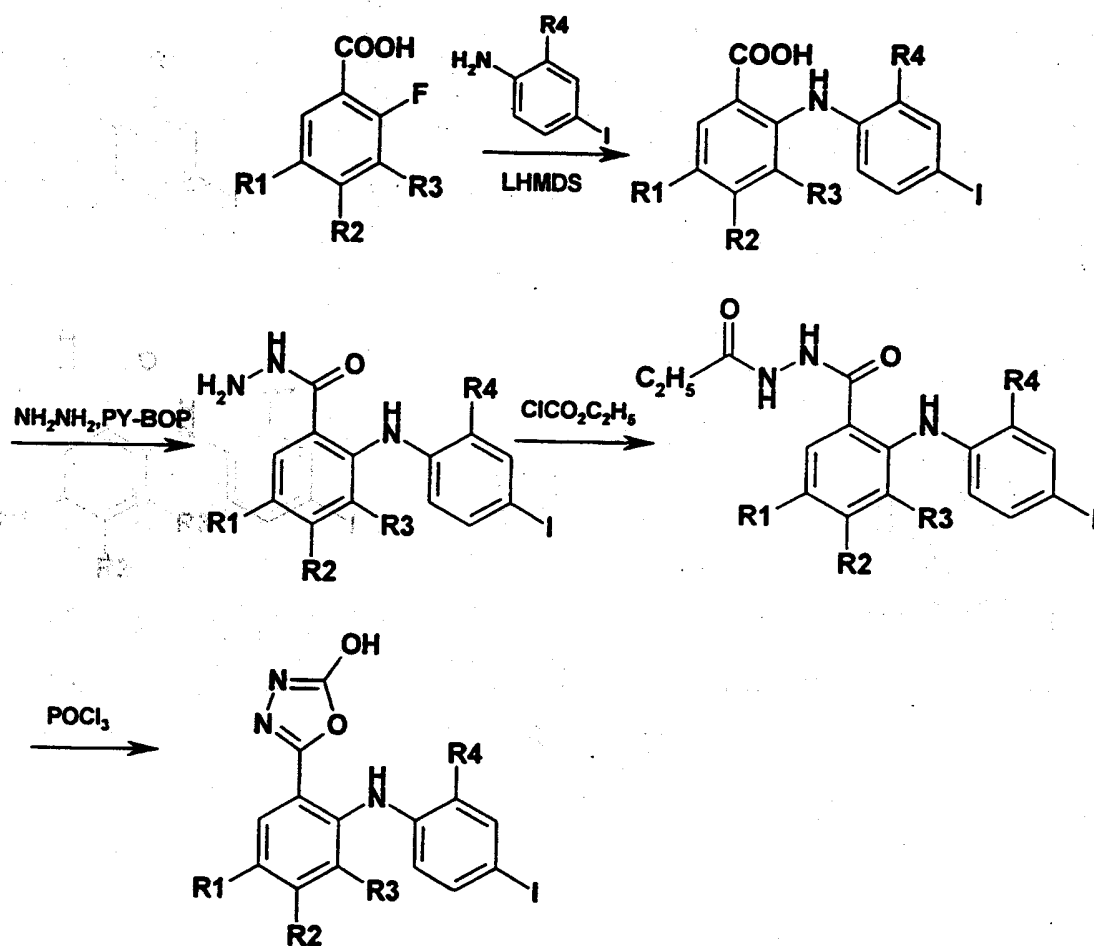


Схема 8

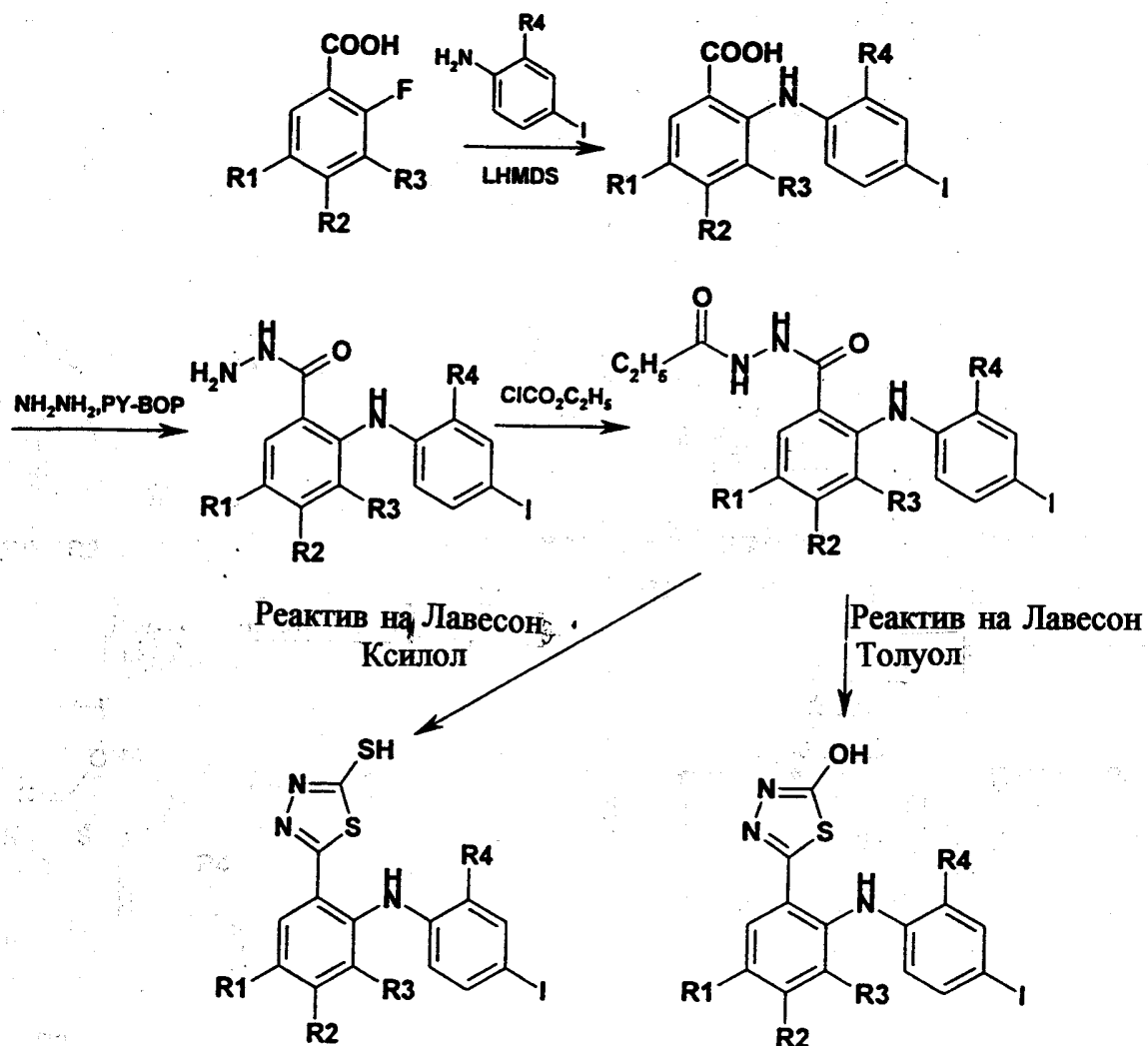


Схема 9

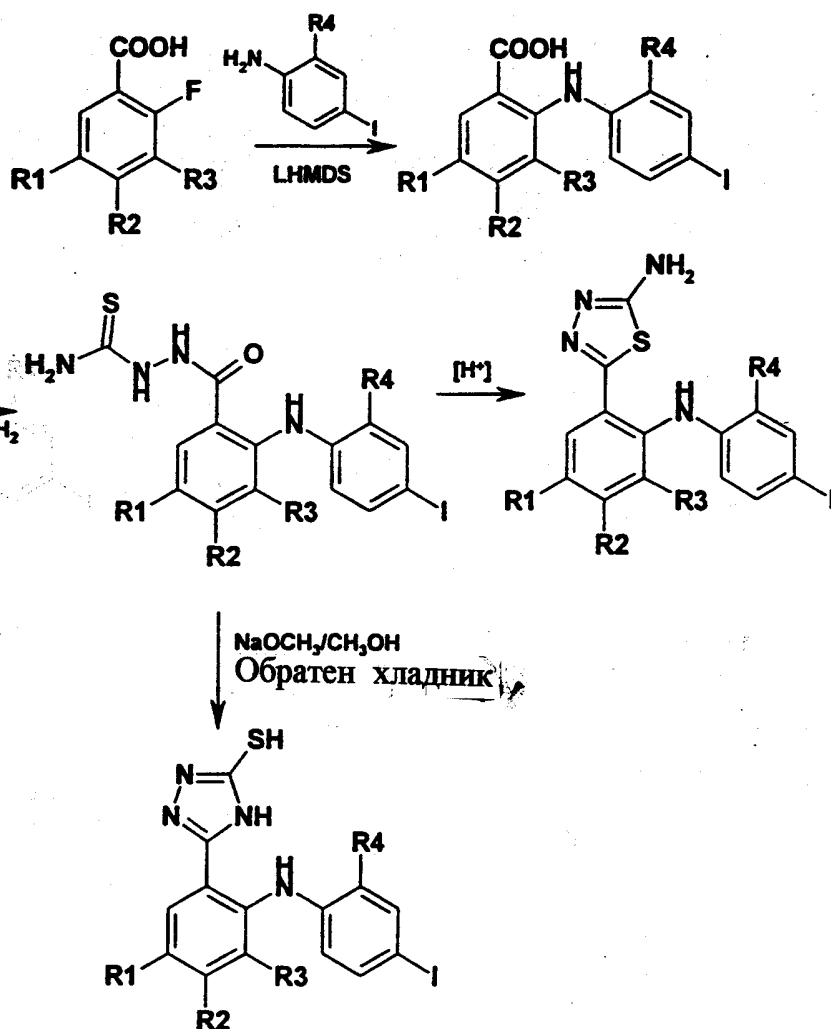


Схема 10

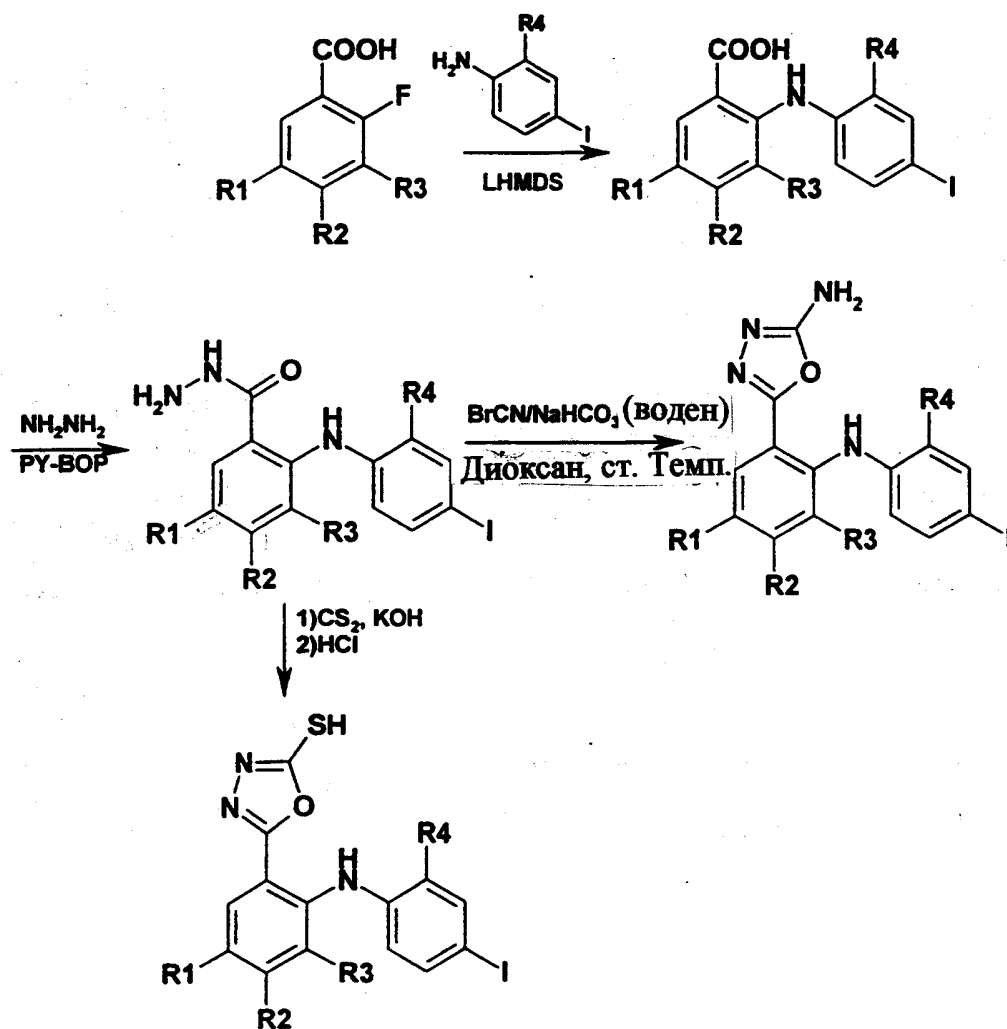


Схема 11

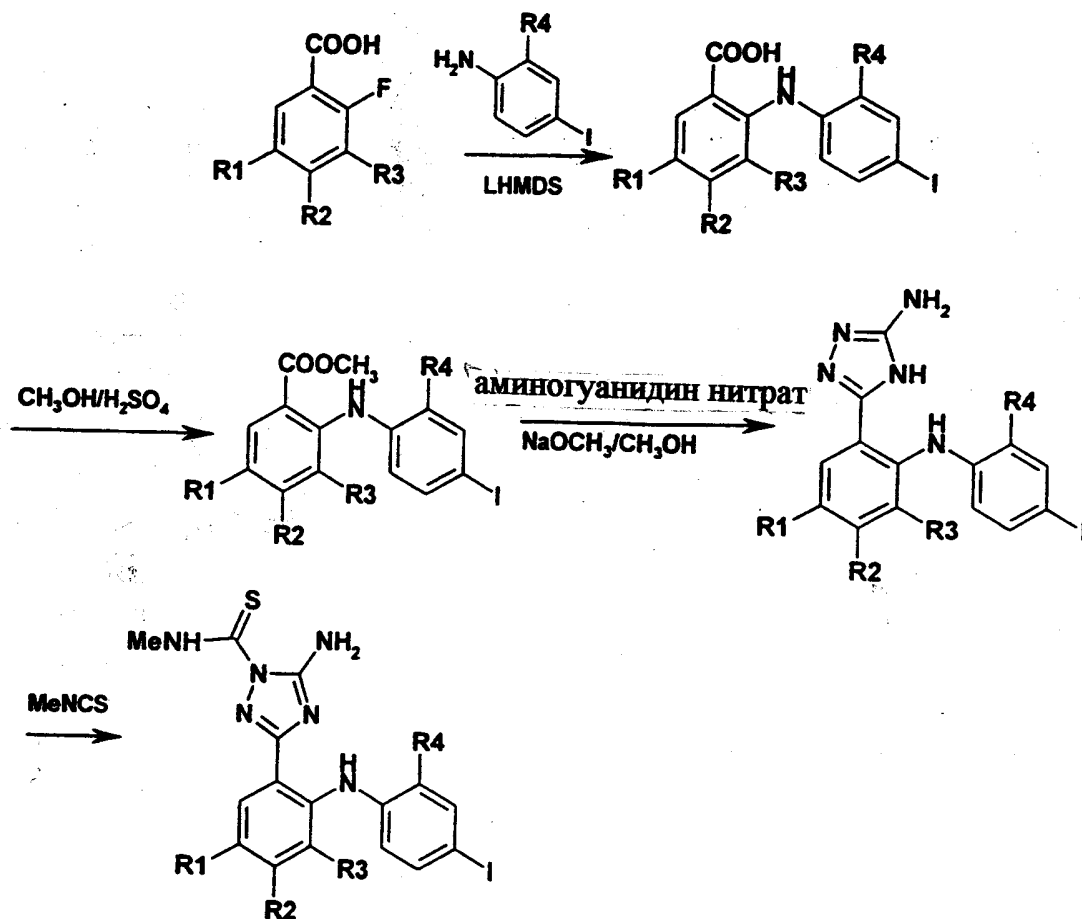


Схема 12

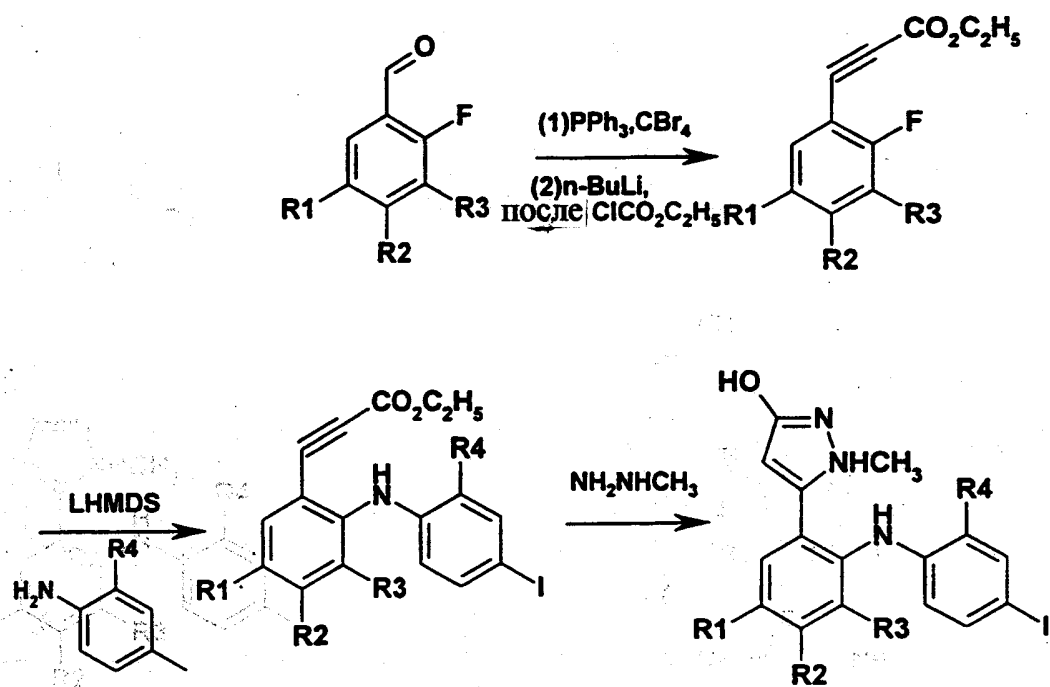


Схема 13

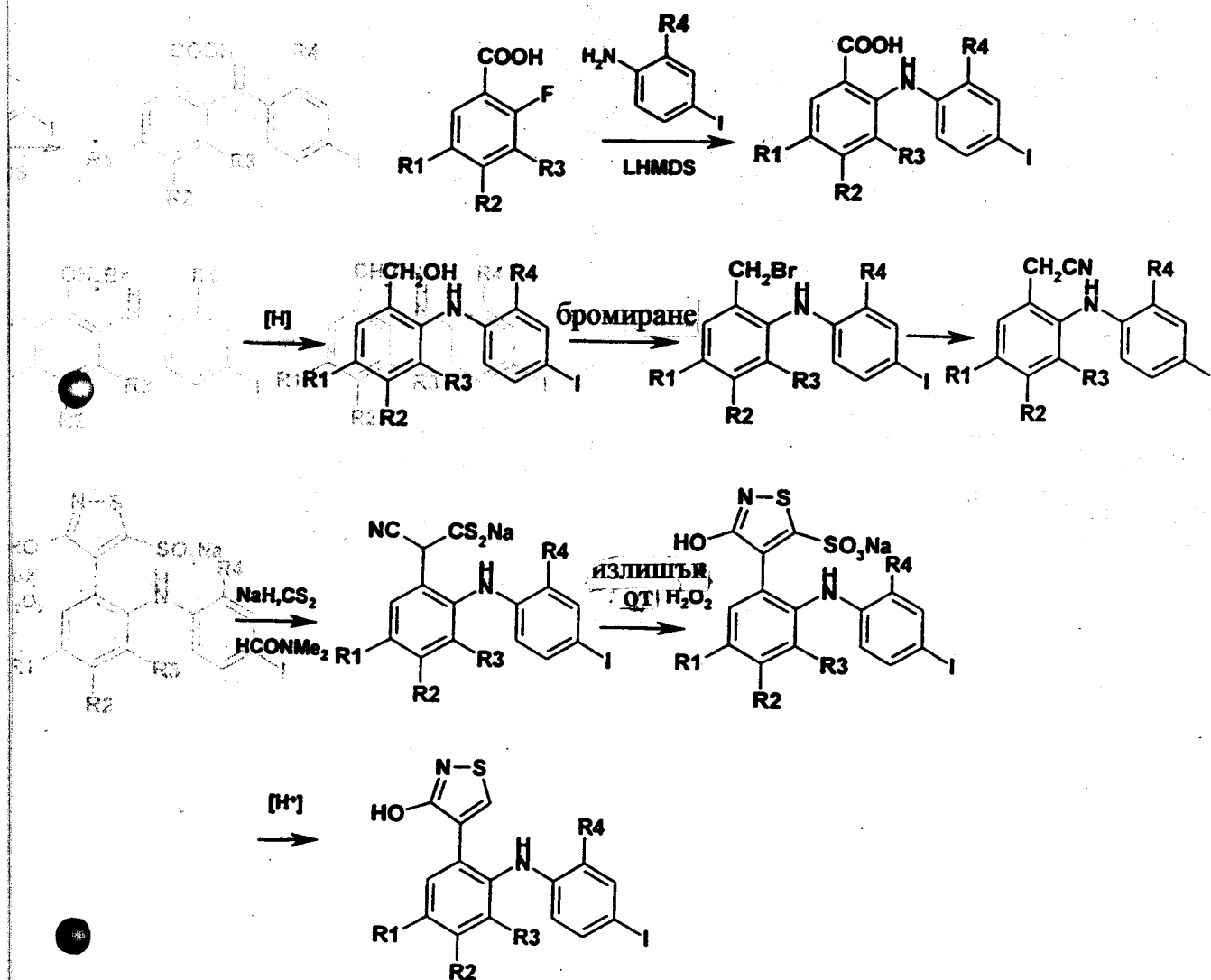
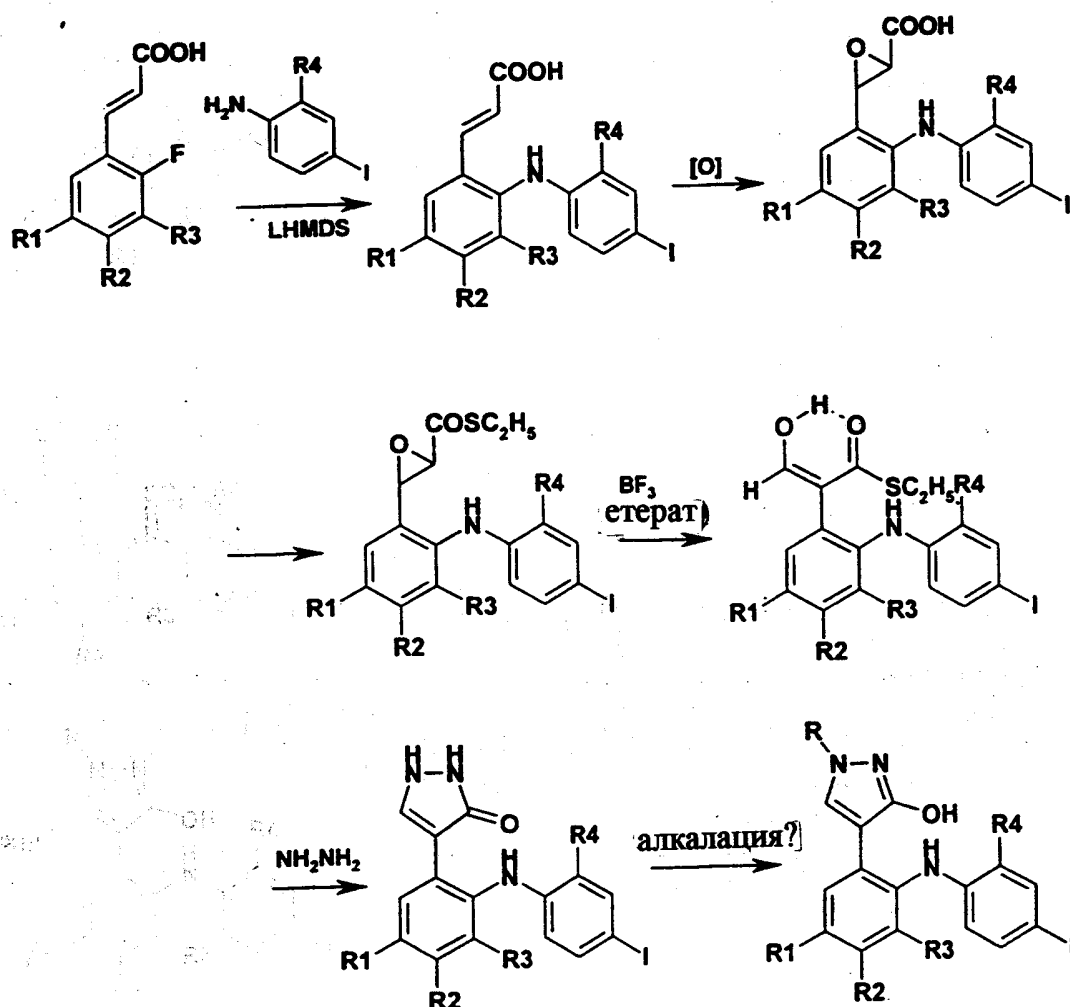


Схема 14



Cxema 15

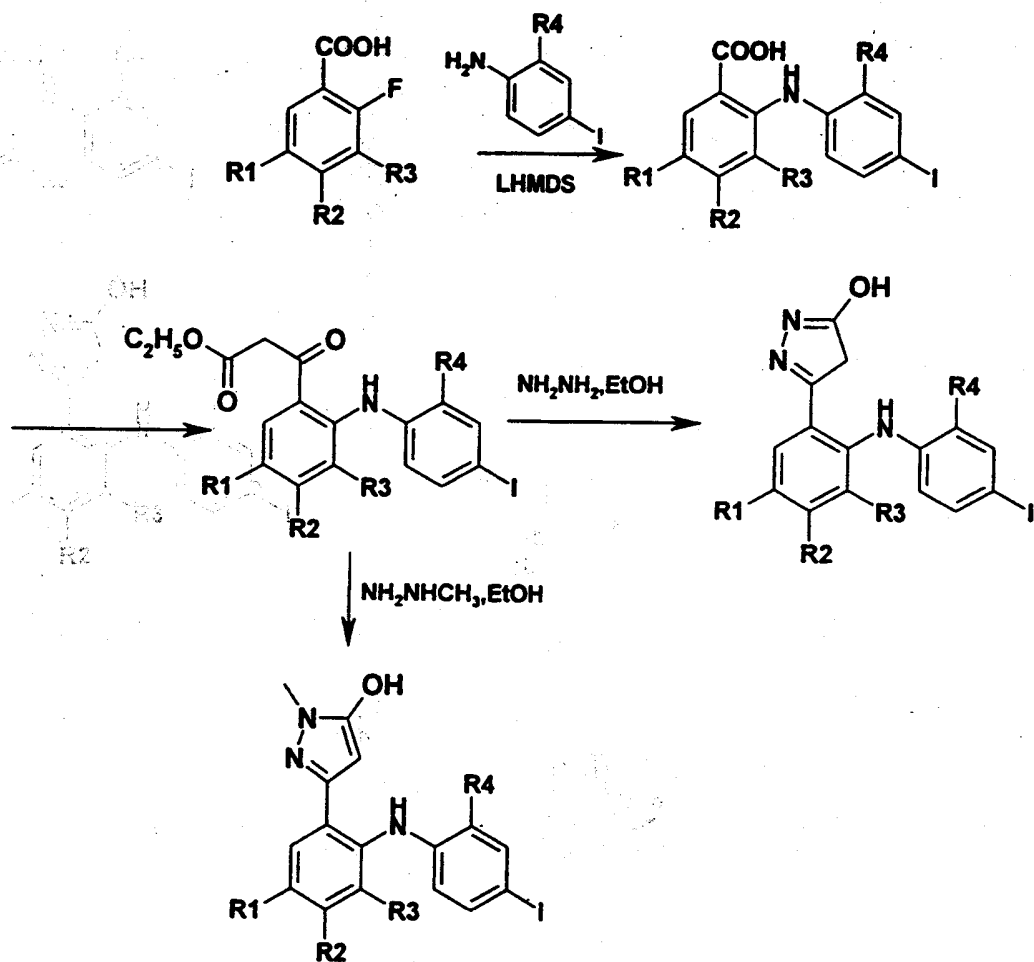


Схема 16

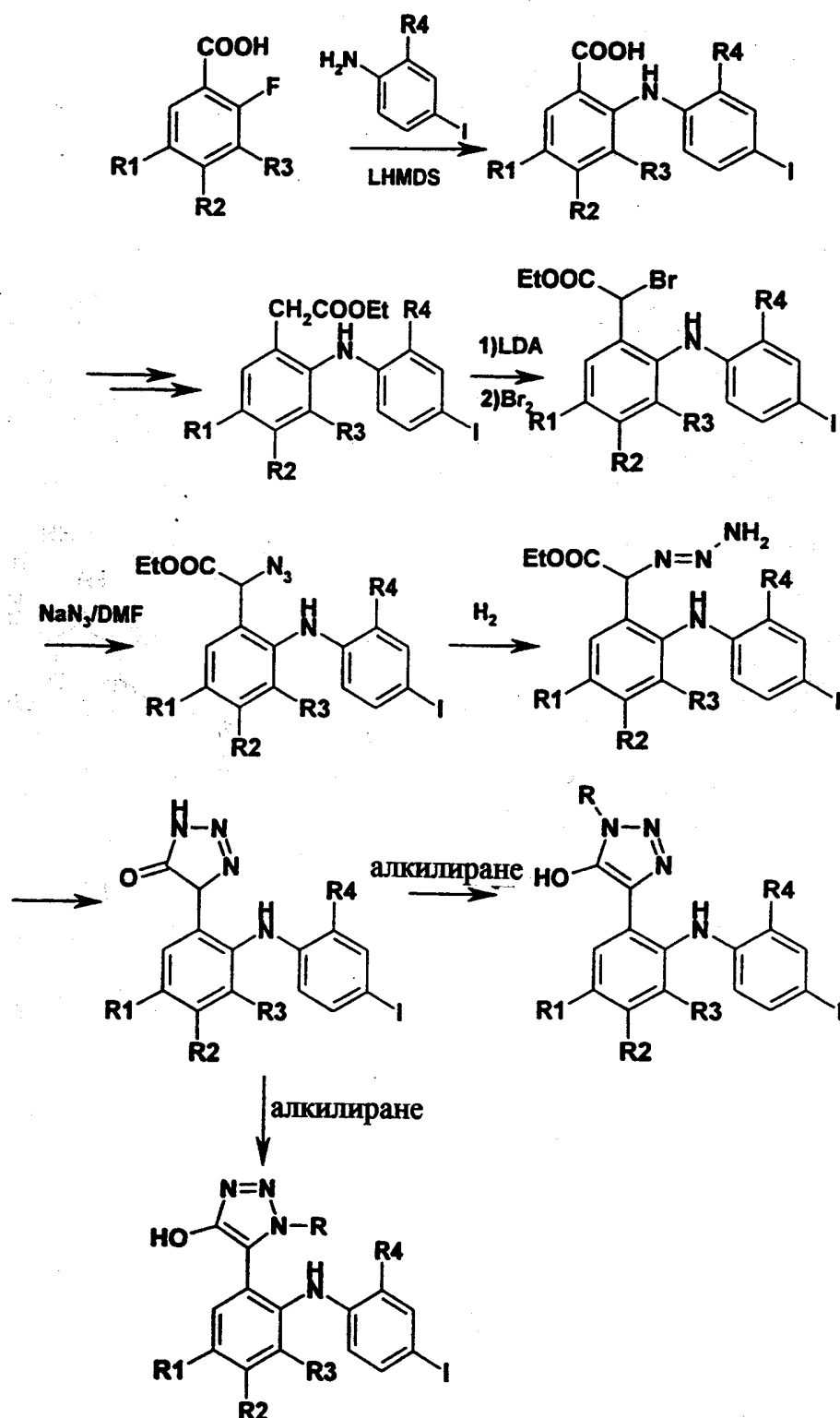


Схема 17

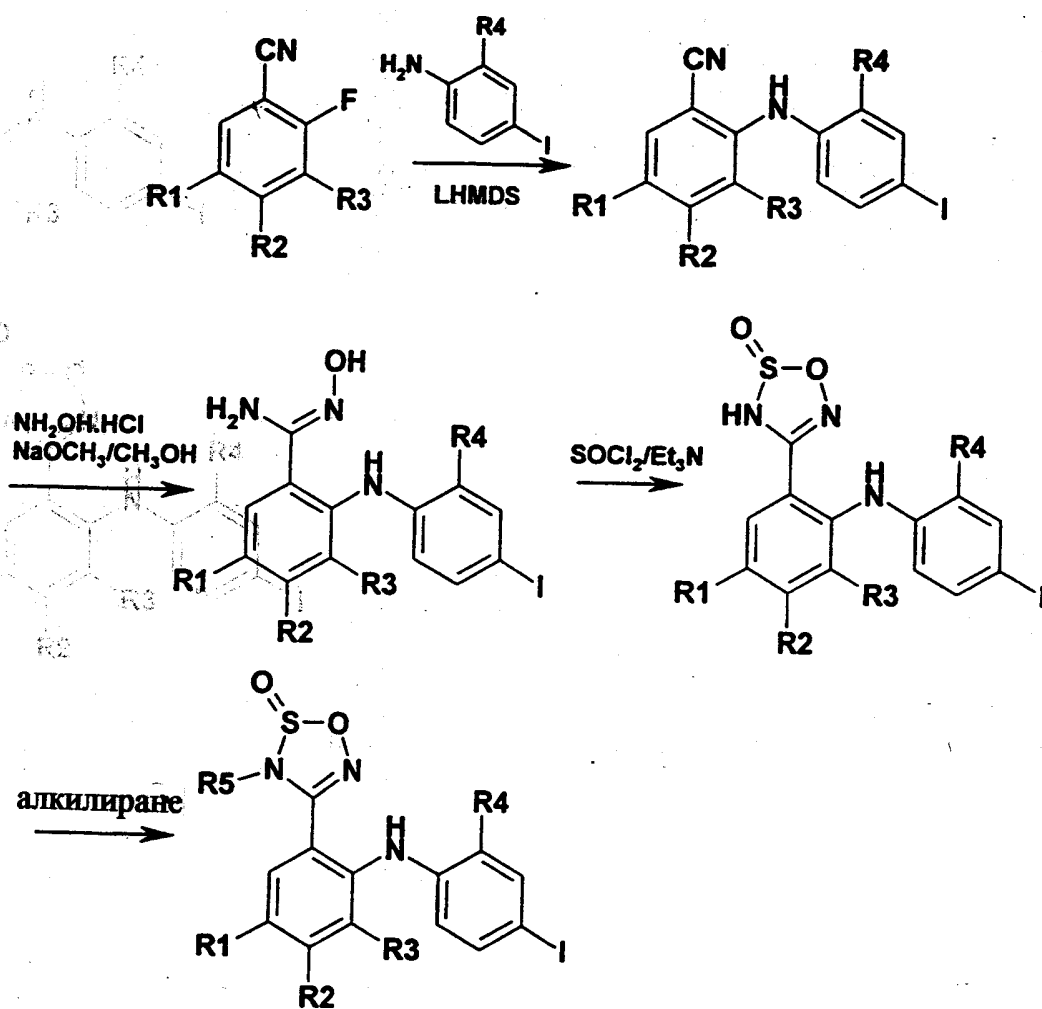


Схема 18

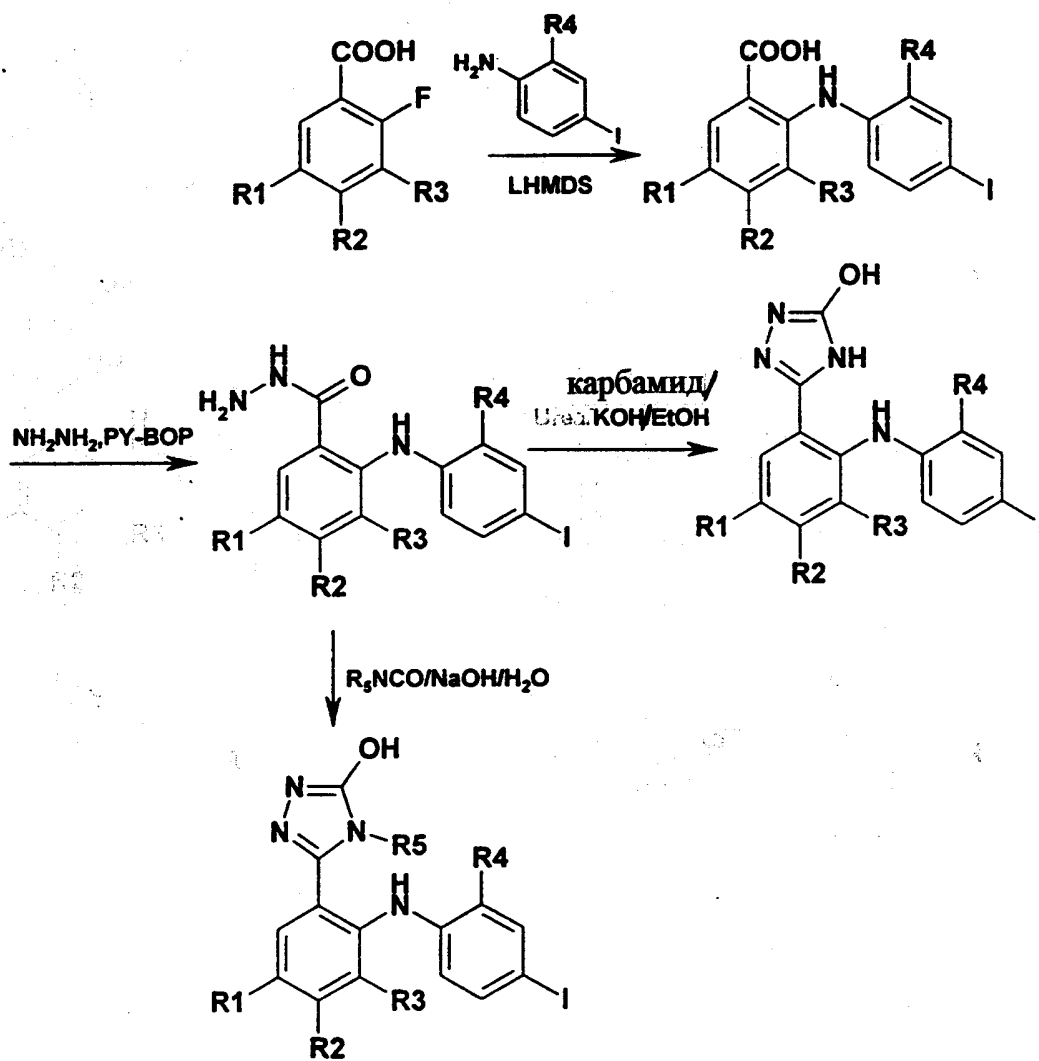


Схема 19

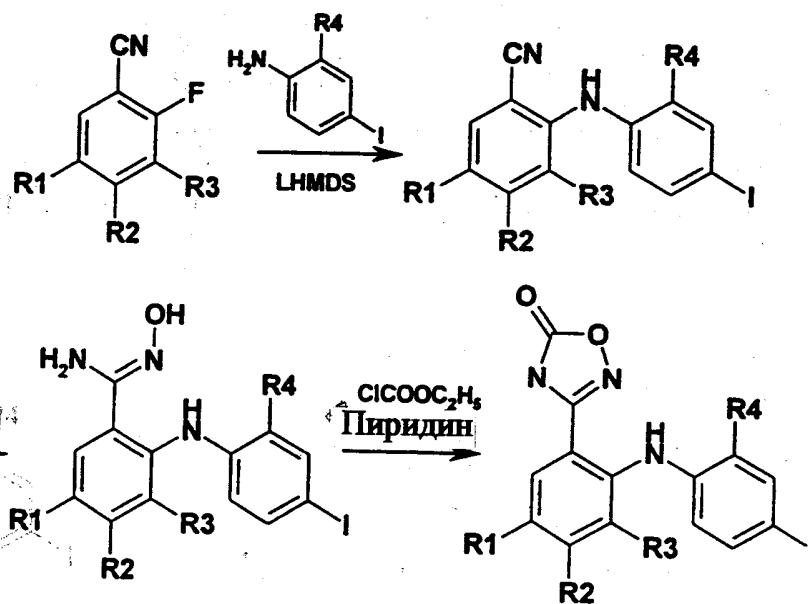


Схема 20

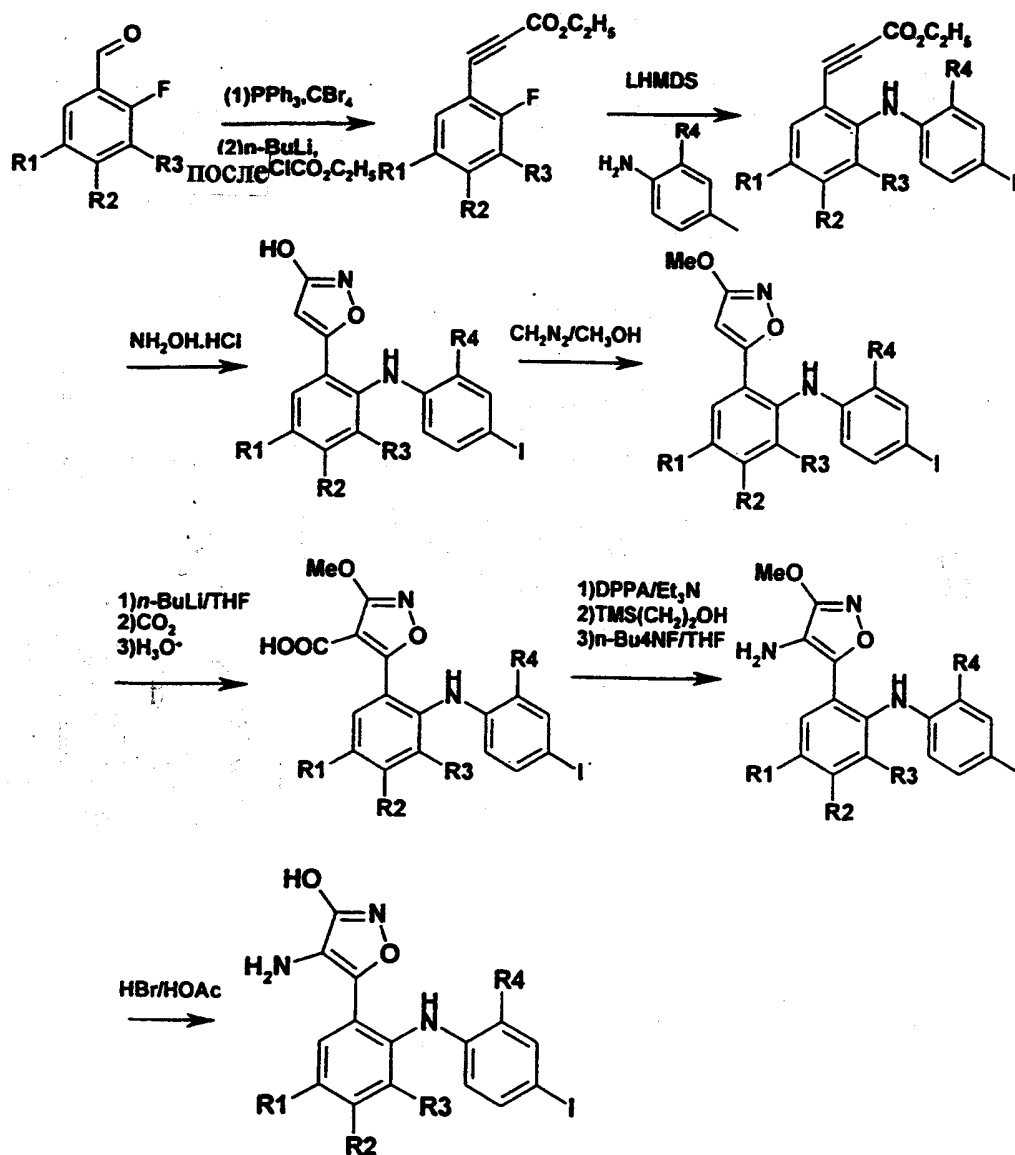


Схема 21

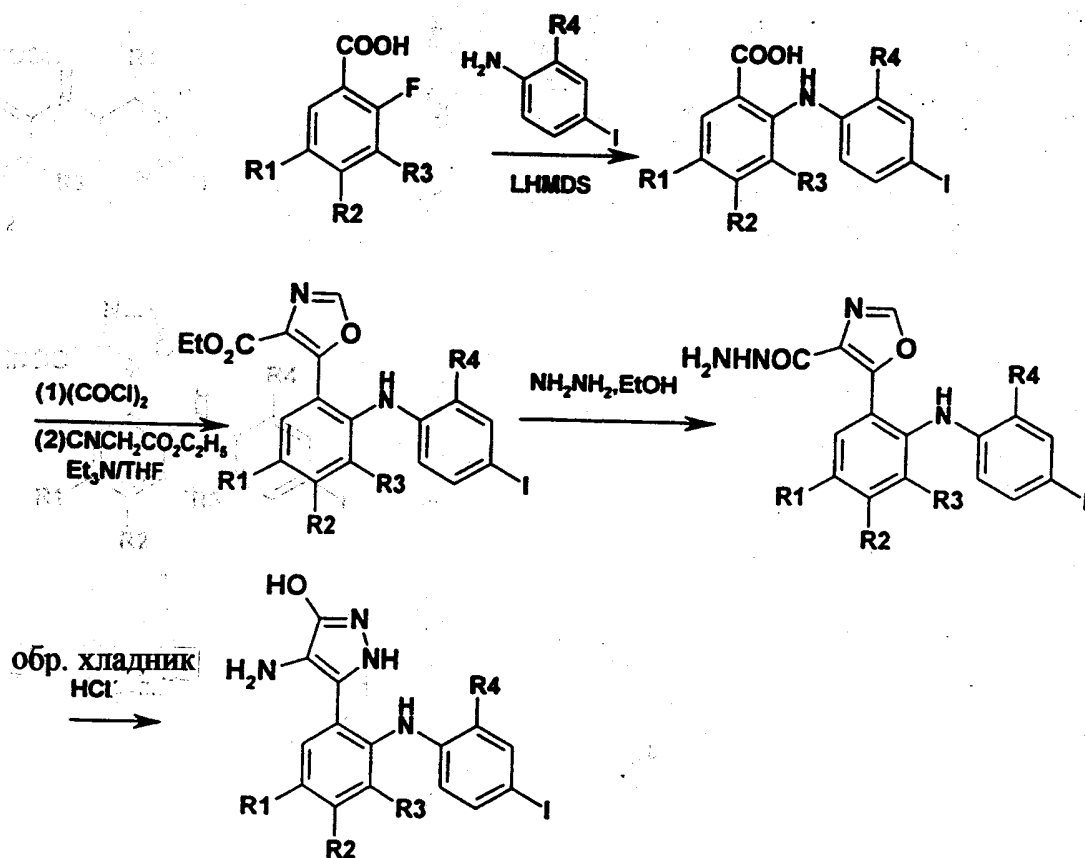
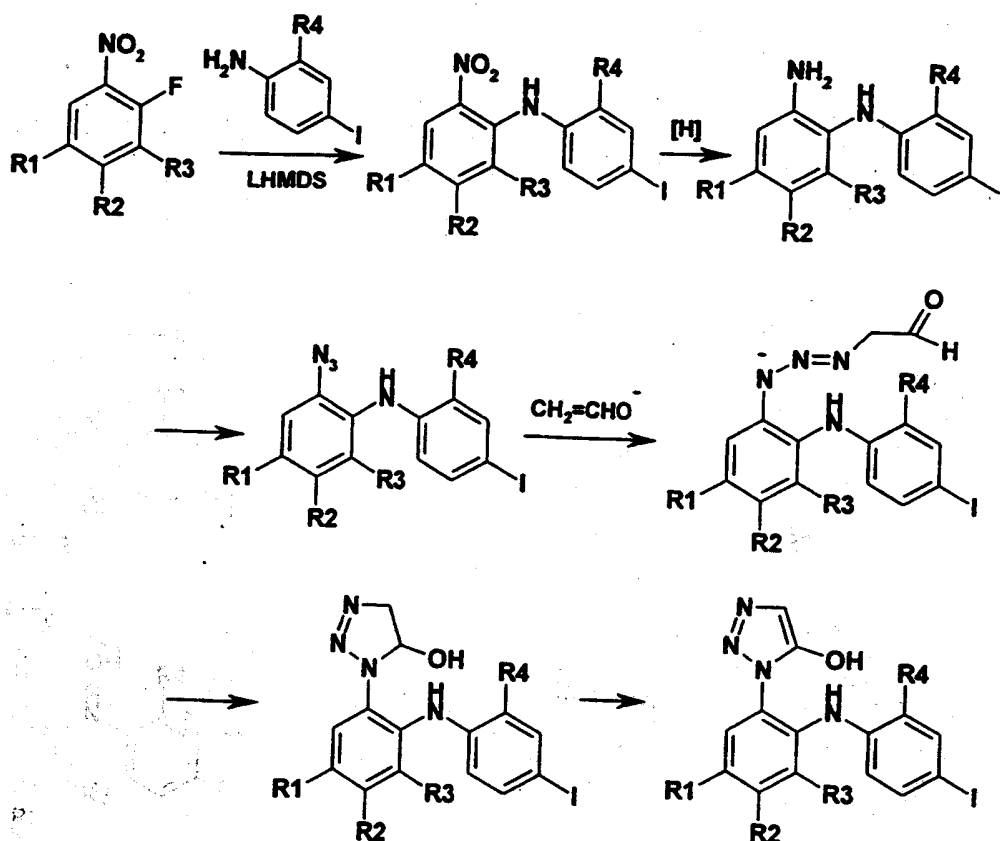


Схема 22



Вариантен синтез:

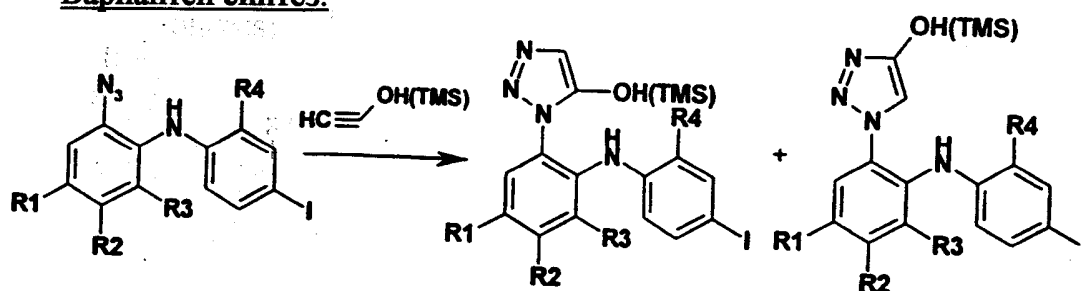


Схема 23

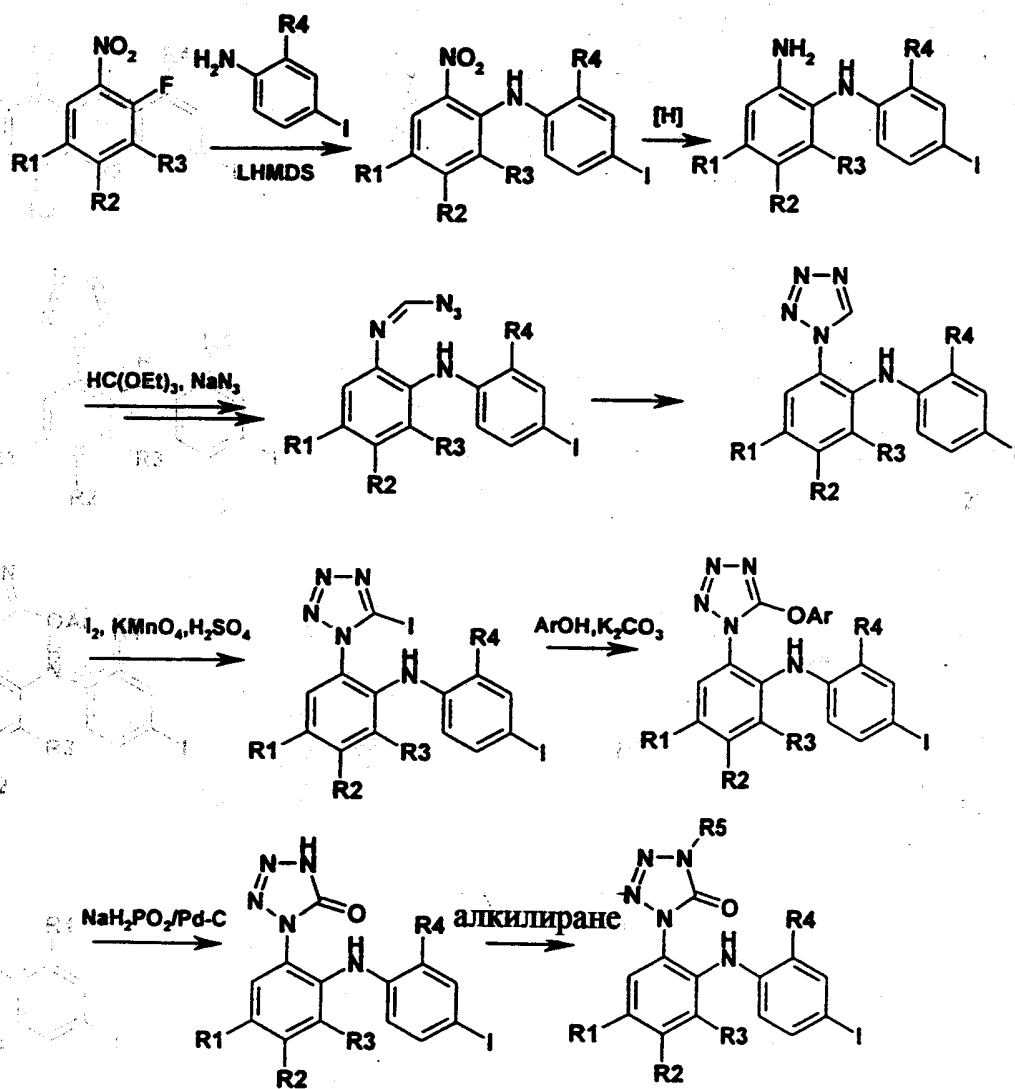


Схема 24

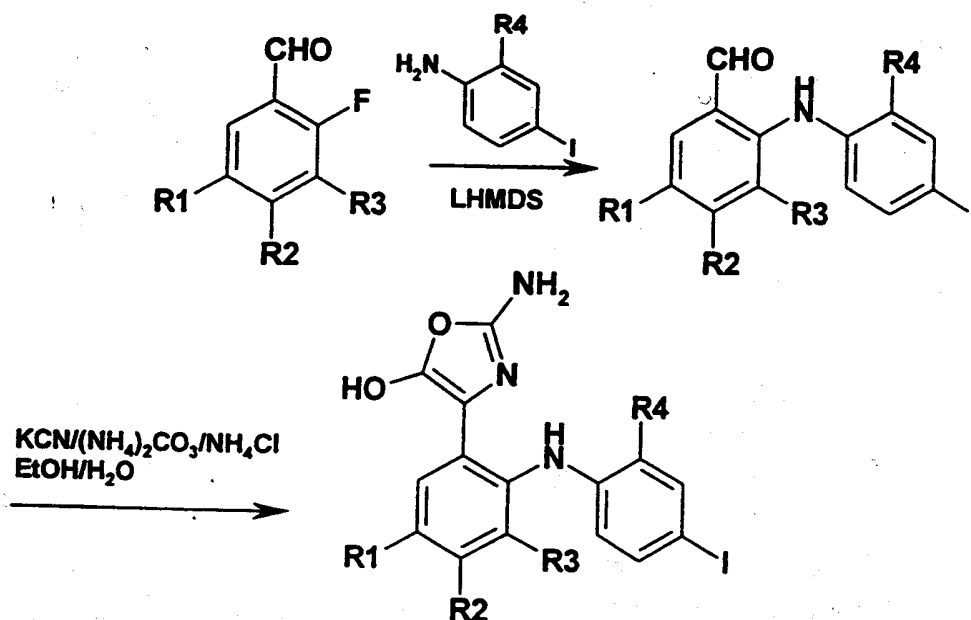
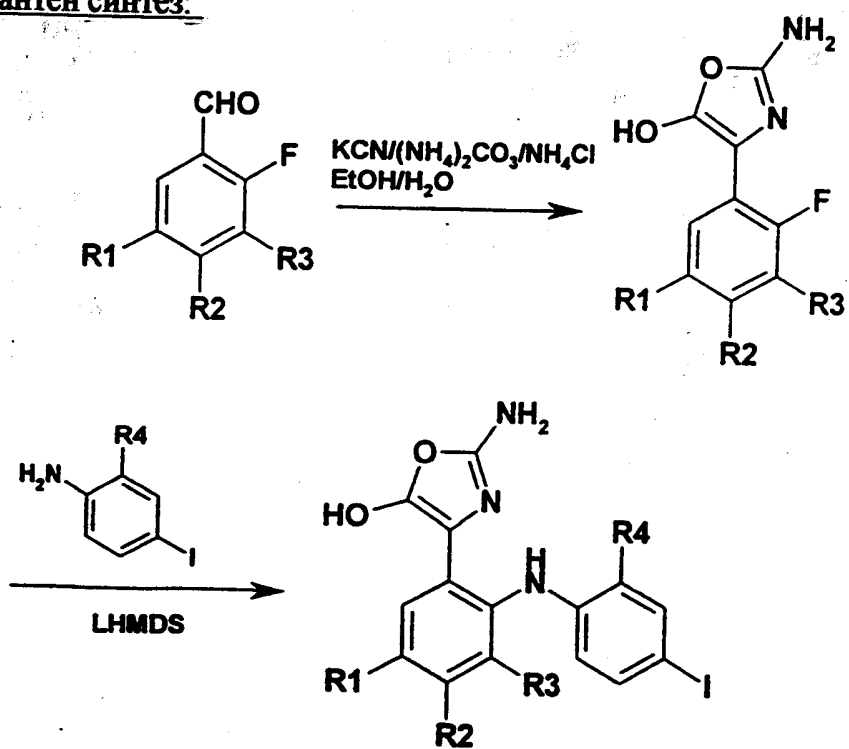
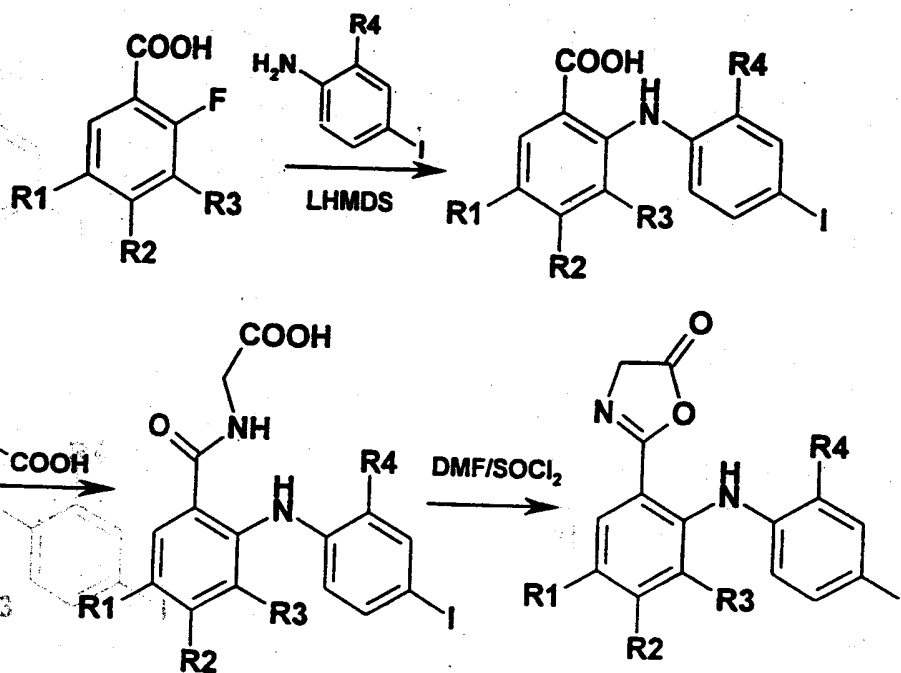
Вариантен синтез:

Схема 25



D. Приложения

Описаните съединения могат да се използват както за профилактика, така и за лечение на заболявания или състояния, описани в раздела "Същност на изобретението", както и за заболявания и състояния, модулирани с помощта на каскада от МЕК. Примери за такива състояния и заболявания са удар, сърдечни увреждания, остеоартрит, ревматоиден артрит, отхвърляне на органи при трансплантация и различни видове рак, като овариален, на белия дроб, на панкреаса, на мозъка, на простатата и на дебелото черво.

1. Дозиране

Опитът на специалистите в областта дава възможност за определяне, съгласно известните методи за лечение, на подходящите дози за пациентите, като се отчитат такива фактори като възраст, тегло, общо здравословно състояние, симптомите, поради които се налага лечението, както и приемането в момента на други медикаменти. Най-общо, ефективното количество е между 0,1 и 1000 mg/kg дневно, за предпочитане между 1 и 300 mg/kg, като дневната доза може да варира между 10 и 5000 mg при възрастни пациенти с нормално тегло. Капсули, таблетки или други форми (напр. течни или филм - таблетки) от 100, 200 300 или 400 mg, могат да се въвеждат, съгласно описания метод.

2. Форми

Единичните дозажни форми включват таблетки, капсули, хапчета, прахове, гранули, водни и неводни разтвори и суспензии за орално приложение и разтвори за парентерално въвеждане, специално опаковани в контейнери, приспособени за разделяне на индивидуални дози. Единичните дозажни форми могат също така да бъдат приспособени за различните методи за въвеждане, включително форми

за контролирано освобождаване, например подкожните имплантанти. Методите за въвеждане включват орално, ректално, парентерално (интравенозно, интрамускулно, подкожно), интрацистернално, интравагинално, интраперитонеално, интравезикално, локално (капки, прахове, мехлеми, гелове или кремове) и инхалаторно (букални или назални спрей - форми).

Парентералните форми включват фармацевтично приемливи водни и неводни разтвори, дисперсии, суспензии, емулсии и стерилни прахове за тяхното приготвяне. Примери за носители са: вода, етанол, полиоли (пропиленгликол, полиетиленгликол), растителни масла и инжекционни органични естери, като етилолеат. Течливостта може да бъде поддържана чрез използване на покрития от лецитин, повърхностноактивни вещества или чрез подходящи размери на частиците. Носители за твърдите форми включват: а) пълнители или разредители, b) свързващи вещества, c) омокрители, d) противослепващи вещества, e) стабилизатори на разтворите, f) абсорбционни ускорители, g) абсорбанти, h) лубриканти, i) буфери и j) пропеланти.

Съставите също могат да съдържат помощни добавки, като консерванти, омокрящи агенти, емулгатори и диспергатори; антимикробни агенти, като парааминобензоена киселина, хлорбутанол, фенол и сорбинова киселина; изотонични агенти, като захар или натриев хлорид; абсорбционно пролонгиращи агенти, като алуминиев моностеарат и желатин; и подобряващи абсорбцията вещества.

3. Родствени съединения

Изобретението се отнася до описаните съединения, както и до свързаните с тях фармацевтично приемливи форми на тези съединения, като соли, естери, амиди, хидрати или техни разтворими форми;

маскирани или защитени форми; и рацемични смеси или оптически чисти форми.

Фармацевтично приемливите соли, естери и амиди включват карбоксисоли (напр. C_{1-8} алкилови, циклоалкилови, арилови, хетероарилови или неароматни хетероциклени), присъединителни соли на аминокиселини, естери и амиди, при които съотношението полза / риск е приемливо, фармацевтично ефективни и подходящи за контакт с тъканите на пациентите, без да предизвикват токсичен ефект, зачервяване или алергия.

Препоръчвани соли са хидробромид, хидрохлорид, сулфат, бисулфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, палмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкохептанат, лактиобионат и лаурилсулфонат. Тези соли включват катиони на алкалните и алкалоземните метали, като натрий, калий, калций и магнезий, както и нетоксични амониеви, кватернерни амониеви и амониеви катиони, като тетраметиламониев, метиламин, триметиламин и етиламин. Виж, например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19. Препоръчваните, съгласно изобретението, фармацевтично приемливи амиди включват производни на амоняка, първични C_{1-6} алкиламини и вторични ди(C_{1-6} алкил)амини. Вторичните амини включват 5- или 6 - атомни хетероциклични или хетероароматни части от пръстени, съдържащи най - малко един азотен атом и между 1 и 2 допълнителни хетероатома по избор. Предпочитаните амиди са производни на амоняка, първични C_{1-3} алкиламини и ди(C_{1-2} алкил)амини. Препоръчваните фармацевтично приемливи естери, съгласно изобретението, включват C_{1-7} алкил, C_{5-7} циклоалкил и фенил(C_{1-6})алкилови естери. Предпочитани естери са метиловите естери.

Изобретението предвижда съединенията да съдържат една или повече функционални групи (напр. хидрокси-, amino- или карбоксигрупи), маскирани с помощта на защитни групи. Някои от тези маскирани или защитени съединения са фармацевтично приемливи; други могат да бъдат използвани като междинни съединения. Синтезираните междинни съединения и методите за получаването им, описани по - горе, както и второстепенните им модификации, са също в обсега на защита на изобретението.

ЗАЩИТНИ ХИДРОКСИГРУПИ

Защитните хидроксигрупи включват : етери, естери и защита за 1, 2- и 1, 3 - диоли. Защитните групи, които представляват етери, включват: метилови, заместени метилови етери, заместени етилови етери, заместени бензилови етери, силилови етери и конверсия на силилови етери в други функционални групи.

ЕТЕРИ

Заместени метилови етери

Заместените метилови етери включват : метоксиметил, метилтиометил, t-утилтиометил, (фенилдиметилсилил) - метоксиметил, бензилоксиметил, p - етоксibenзилоксиметил, (4 - метоксифенокси)метил, гваяколметил, t - бутоксиметил, 4 - пентенилоксиметил, силоксиметил, 2 - метоксиетоксиметил, 2, 2, 2 - трихлоретоксиметил, бис(2 - хлор - етокси)метил, 2 - (триметилсилил)етоксиметил, тетрахидропиранил, 3 - бромтетрахидро - пиранил, тетрахидротииопиранил, 1 - метоксициклохексил, 4 - метокситетрахидропиранил, 4 - метокситетрахидротииопиранил S, S - диоксидо, 1 - [(2 - хлор - 4 - метил)

фенил] - 4 - метоксипиперидин - 4 - ил, 1, 4 - диоксан - 2 - ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил и 2, 3, 3а, 4, 5, 6, 7, 7а - октахидро - 7, 8, 8 - триметил - 4, 7 - етанобензофуран - 2 - ил.

Заместени етилови етери

Заместените етилови етери включват : 1 - етоксietил, 1 - (2 - хлоретокси)етил, 1 - метил - 1 - метоксietил, 1 - метил - 1 - бензилоксietил, 1 - метил - 1 - бензилокси - 2 - флуоретил, 2, 2, 2 - трихлоретил, 2 - триметилсилилетил, 2 - (фенилселенил)етил, t - бутил, алил, p - хлорфенил, p - метоксифенил, 2, 4 - динитрофенил и бензил.

Заместени бензилови етери

Заместените бензилови етери включват : p - метоксибензил, 3, 4 - диметоксибензил, o - нитробензил, p - нитробензил, 2, 6 - дихлорбензил, p - цианобензил, p - фенилбензил, 2- и 4 - пиколил, 3 - метил - 2 - пиколил N - оксидо, дифенилметил, p, p' - динитробензилхидрил, 5 - дибензосуберил, трифенилметил, α - нафтил - дифенилметил, p - метоксифенилдифенилметил, ди(p - метоксифенил)фенил - метил, три - (p - метоксифенил)метил, 4 - (4' - бромфенацилокси)фенилдифенил - метил, 4, 4', 4'' - трис (4, 5 - дихлорфталимидофенил)метил, 4, 4', 4'' - трис (бензоилоксифенил)метил, 3 - (имидазол - 1 - ил - метил)бис(4', 4'' - диметоксифенил)метил, 1, 1 - бис(4 - метоксифенил)- 1' - пиренилметил, 9 - антрил, 9 - (9 - фенил)ксантенил, 9 - (9 - фенил - 10 - оксо)антрил, 1, 3 - бензодитиолан - 2 - ил и бензизотиазол S, S - диоксидо.

Силилови етери

Силиловите етери включват : триметилсилил, триетилсилил, триизопропилсилил, диметилизопропилсилил, диетилизопропилсилил, диметилтексилсилил, t - бутилдиметилсилил, t - бутилдифенилсилил,

трибензил, три - p - ксилсиллил, трифенилсиллил, дифенилметилсиллил и t - бутилметокси - фенилсиллил.

ЕСТЕРИ

Защитните групи, които представляват естери, включват : естери, карбонати, помощни отцепващи се, смесени естери и сулфонати.

Естери

Защитните естери включват : формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифлуорацетат, метоксияцетат, трифенилметоксияцетат, феноксиацетат, p - хлорфеноксиацетат, p - Р - фенилацетат, 3 - фенилпропионат, 4 - оксопентаноат (левулинат), 4, 4 - (етилендитио)пентаноат, пивалоат, адамантоат, кротонат, 4 - метоксикротонат, бензоат, p - фенилбензоат и 2, 4, 6 - триметилбензоат(мезитоат).

Карбонати

Карбонатите включват : метил, 9 - флуоренилметил, етил, 2, 2, 2 - трихлоретил, 2 - (триметилсиллил)етил, 2 - (фенилсулфонил)етил, 2 - (трифенилфосфон)етил, изобутил, винил, алил, p - нитрофенил, бензил, p- метоксибензил, 3, 4 - диметоксибензил, o - нитробензил, p - нитробензил, S - бензил тиокарбонат, 4 - етоксид - 1 - нафтил и метил дитиокарбонат.

Помощни отцепващи се

Помощни отцепващи се групи са : 2 - йодбензоат, 4 - азидо - бутират, 4 - нитро - 4 - метилпентаноат, o - (дибромметил)бензоат, 2 - формил - бензилсулфонат, 2 - (метилтиометокси)етилкарбонат, 4 - (метилтиометоксиметил)бензоат и 2 - (метилтиометоксиметил) бензоат.

Смесени естери

Допълнително към гореизброените, смесените естери включват : 2, 6 - дихлор - 4 - метилфеноксиацетат, 2, 6 - дихлор - 4 - (1, 1, 3, 3 - тетраметилбутил)феноксиацетат, 2, 4 - бис(1, 1 - диметилпропил)феноксиацетат, дифенилацетат, изобутират, моносукцинат, (Е)- 2 - метил - 2 - бутенат(тиглоат), о - (метоксикарбонил) бензоат, р - Р - бензоат, α - нафтоат, нитрат, алкил N, N, N', N', - тетраметил - фосфордиамидат, N - фенилкарбамат, борат, диметилфосфинтиоил и 2, 4 - динитрофенилсулфенат.

Сулфонати

Защитните сулфонати включват : сулфат, метансулфонат (мезилат), бензилсулфонат и тозилат.

ЗАЩИТА ЗА 1, 2 - И 1, 3 - ДИОЛИ

Защитата на 1, 2 и 1, 3 - диоловите групи включва циклични ацетати и кетали, циклични ортоестери и силилови производни.

Циклични ацетати и Кетали

Цикличните ацетати и кетали включват : метилен, етилиден, 1 - t - бутилетилиден, 1 - фенилетилиден, (4 - метоксифенил) етилиден, 2, 2, 2 - трихлоретилиден, ацетонид (изопропилиден), циклопентилен, циклохексилиден, циклохептилиден, бензилиден, р - метоксибензилиден, 2, 4 - диметоксибензилиден, 3, 4 - диметоксибензилиден и 2 - нитробензилиден.

Циклични ортоестери

Цикличните ортоестери включват : метоксиметилен, етоксиметилен, диметоксиметилен, 1 - метоксиетилиден, 1 - етоксиетилиден, 1, 2 - диметоксиетилиден, α - метоксибензилиден,

1 - (N, N - диметиламино)етилиденово производно, α - (N, N - диметиламино)бензилиденово производно и 2 - оксациклопентилиден.

ЗАЩИТА ЗА КАРБОКСИГРУПИ

ЕСТЕРИ

Защитни естерни групи включват : естери, заместени метилови естери, 2 - заместени етилови естери, заместени бензилови естери, силилови естери, активирани естери, смесени производни и станилови естери.

Заместени метилови естери

Заместените метилови естери включват :

9 -

флуоренилметил, метоксиметил, метилтиометил, тетраhydroпиранил, тетраhydroфуранил, метоксиетоксиметил, 2 - (триметилсилил)етоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, p - бромфенацил, α - метилфенацил, p-метоксифенацил, карбоксамидометил и N - фталимидометил.

2 - заместени етилови естери

2 - заместените етилови естери включват : 2, 2, 2 - трихлоретил, хлоралкил, 2 - (триметилсилил) етил, 2 - метилтиоетил, 1, 3 - дитианил - 2 - метил, 2(p - нитрофенил - сулфенил)етил, 2 - (p - толуолсулфонил)етил, 2 - (2' - пиридил) етил, 2 - (дифенил - фосфино)етил, 1 - метил - 1 - фенилетил, t - бутил, циклопентил, циклохексил, алил, 3 - бутен - 1 - ил, 4 - (триметилсилил) - 2 - бутен - 1 - ил, цинамил, α - метилцинамил, фенил, p - (метилмеркапто) - фенил и бензил.

Заместени бензилови естери

Заместените бензилови естери включват : трифенилметил, дифенилметил, бис(o - нитрофенил)метил, 9 - антрилметил, 2 - (9, 10 -

диоксо)антрилметил, 5 - дибензо - суберил, 1 - пиренилметил, 2 - (трифлуорметил) - 6 - хромилметил, 2, 4, 6 - триметилбензил, p - бромбензил, o - нитробензил, p - нитробензил, p - метоксибензил, 2, 6 - диметоксибензил, 4 - (метилсулфинил) бензил, 4 - сулфобензил, пиперонил и 4 - P - бензил.

Силилови естери

Силиловите естери включват : триметилсилил, триетилсилил, t - бутилдиметилсилил, i - пропилдиметилсилил, фенилдиметилсилил и ди - t - бутилметилсилил.

Смесени производни

Смесените производни включват : оксазоли, 2 - алкил - 1, 3 - оксазолини, 4 - алкил - 5 - оксо - 1, 3 - оксазолидини, 5 - алкил - 4 - оксо - 1, 3 - диоксолани, ортоестери, фенилова група и пентааминокобалтов (III) комплекс.

Станилови естери

Станиловите естери включват : триетилстанил и три - n - бутилстанил.

АМИДИ И ХИДРАЗИДИ

Амидите включват : N, N - диметил, пиролидинил, пиреридинил, 5, 6 - дихидрофенантридинил, o - нитроанилиди, N - 7 - нитроиндолил, N - 8 - нитро - 1, 2, 3, 4 - тетраhydroхинолил и p- P - бензенсулфонамиди. Хидразидите включват : N - фенил, N, N', - диизопропил и други диалкилови хидразиди.

ЗАЩИТА ЗА АМИНОГРУПА

КАРБАМАТИ

Карбаматите включват : карбамати, заместен етил, помощен отцепващ се, фотолитично отцепващ се, заместител от типа карбамид и смесени карбамати.

Карбамати

Карбаматите включват : метил и етил, 9 - флуоренилметил, 9 -(2 - сулфо) флуоренилметил, 9 -(2, 7 - дибром) флуоренилметил, 2, 7 - ди - t - бутил - [9 - (10, 10 - диоксо - 10, 10, 10, 10 - тетраhydro - тиоксантил)]метил и 4 - метоксифенацил.

Заместен етил

Заместените етилови защитни групи включват : 2, 2, 2 - трихлоретил, 2 - триметилсилилетил, 2 - фенилетил, 1 - (1 - адамантил) - 1 - метилетил, 1, 1 - диметил - 2 - халоетил, 1, 1 - диметил - 2, 2 - диброметил, 1, 1 - диметил - 2, 2, 2 - трихлоретил, 1 - метил - 1 - (4 - дифенил)етил, 1 - (3, 5 - ди - t - бутилфенил) - 1 - метилфенил, 2 - (2' - и 4' - пиридил)етил, 2 - (N, N - изоциклохексилкарбоксамидо)етил, t - адамантил, винил, алил, 1 - изопропилалил, конамил, 4 - нитроцинамил, хинолил, N - хидроксипиперидинил, алкилдитио, бензил, p - метоксибензил, p - нитробензил, p - бромбензил, p - хлорбензил, 2, 4 - дихлорбензил, 4 - метилсулфинилбензил, 9 - антриметил и дифенилметил.

Помощни отцепващи се

Помощните отцепващи се защитни групи включват : 2 - метилтиоетил, 2 - метилсулфонил - етил, 2 - (p - толуолсулфонил)етил, [2 - (1, 3 - дитианил)]метил, 4 - метилтиофенил, 2, 4 - диметил - тиофенил, 2 - фосфонетил, 2- трифенил -

фосфонизопропил, 1, 1 - диметил - 2 - цианоетил, m - хлор - p - ацилоксибензил, p - (дихидроксиборил)бензил, 5 - бензизоксазолметил и 2 - (трифлуорметил) - 6 - хромонилметил.

Фотолитични отцепващи се

При фотолитичното защитно отцепване се използват следните групи : m - нитрофенил, 3, 5 - диметоксибензил, 3, 4 - диметокси - 6 - нитробензил и фенил(o - нитрофенил)метил.

Заместители от типа карбамид

Примери за заместители от типа карбамид са следните : производно на фенотиазинил - (10) - карбонил, N' - p - толуолсулфониламинокарбонил и N' - фениламинотиокарбонил.

Смесени карбамати

Към изброените по - горе карбамати могат да се включат още : t - амил, S - бензилтиокарбамат, p - цианобензил, циклохексил, циклопентил, циклопропилметил, p - дециклокси - бензил, диизопропилметил, 2, 2 - диметокси - карбонил, o - (N, N - диметил - карбоксамидо)бензил, 1, 1 - диметил - 3(N, N - диметилкарбоксамидо)пропил, 1, 1 - диметил - пропинил, ди(2 - пиридил)метил, 2 - фуранилметил, 2 - йодетил, изоборнил, изобутил, изоникотинил, p(p' - метоксифенил - азо)бензил, 1 - метилциклобутил, 1- метилциклохексил, 1 - метил - 1 - циклопропилметил, 1 - метил - (3, 5 - диметоксифенил)етил, 1 - метил - 1(p - фенилазофенил)етил, 1 - метил - 1 - фенилетил, 1 - метил - 1 - (4 - пиридил)етил, фенил, p - (фенилазо)бензил, 2, 4, 6 - три - t - бутилфенил, 4 - (триметиламоний)бензил и 2, 4, 6 - триметилбензил.

АМИДИ

Амиди

Амидите включват : N - формил, N - ацетил, N - хлорацетил, N - трихлорацетил, N - трифлуорацетил, N - фенилацетил, N - 3 - фенилпропионил, N - пиколинил, N - 3 - пиридилкарбоксамид, N - бензоилфенилаланилово производно, N - бензоил и N - p - фенилбензил.

Помощни отцепващи се

Помощни отцепващи се групи включват : N - o - нитрофенилацетил, N - o - нитрофеноксиацетил, N - ацетоацетил, (N' - дитиобензилоксикарбониламино)ацетил, N - 3 - (p - хидроксфенил)пропионил, N - 3 - (o - нитрофенил)пропионил, N - 2 - метил - 2 - (o - нитрофенокси)пропионил, N - 2 - метил - 2 - (o - фенилазофенокси)пропионил, N - 4 - хлорбутирил, N - 3 - метил - 3 - нитробутирил, N - o - нитроцинамоил, N - ацетилметиониново производно, N - o - нитробензоил, N - o - (бензоилоксиметил) бензоил и 4, 5 - дифенил - 3 - оксазолин - 2 - он.

Циклични производни на имиди

Цикличните производни на имиди включват : N - фталимид, N - дитиосукциноил, N - 2 - 3 - дифенил - малеоил, N - 2, 5 - диметилпиролил, N - 1, 1, 4, 4 - тетраметил - дисилилазациклопентаново производно, 5 - заместен 1, 3 - диметил - 1, 3, 5 - триазациклохексан - 2 - он, 5 - заместен 1, 3 - дибензил - 1, 3, 5 - триазациклохексан - 2 - он и 1 - заместен 3, 5 - динитро - 4 - пиридонил.

СПЕЦИАЛНИ ГРУПИ ЗА ЗАЩИТА НА -NH

Групите за защита на -NH включват : N - алкил и N - арил амини, производни на имини, енаминови производни и производни с

N - хетероатом (N - метил, N-N, N-P, N-Si и N-S), N - сулфинил и N - сулфонил.

N - алкил и N - арил амини

N - алкил и N - арил амините включват : N - метил, N - алил, N - [2 - (триметилсилил)етокси]метил, N - 3 - ацетоксипропил, N - (1 - изопропил - 4 - нитро - 2 - оксо - 3 - пиrolин - 3 - ил), кватернерна амониева сол, N - бензил, N - ди(4 - метоксифенил) метил, N - 5 - дибензосуберил, N - трифенилметил, N - (4 - метоксифенил)дифенилметил, N - 9 - фенилфлуоренил, N - 2, 7 - дихлор - 9 - флуоренилметил, N - фeroценилметил и N - 2 - пиколиламин N' - оксид.

Иминови производни

Иминовите производни включват : N - 1, 1 - диметилтиометил, N - бензилиден, N - p - метоксибензилиден, N - дифенилметил, N - [(2 - пиридил)мезитил]метил, N - (N', N' - диметиламинометил), N,N' - изопропилиден, N - p - нитробензилиден, N - салицилиден, N - 5 - хлорсалицилиден, N - (5 - хлор- 2 - хидроксифенил)- фенилметил и N - циклохексиден.

Енаминови производни

Пример за енаминово производно е : N - (5, 5 - диметил - 3 - оксо - 1 - циклохексенил).

Производни с N - хетероатом

Производните, съдържащи връзката N - метал включват : N - боранови производни, производни на N - дифенилбороиновата киселина, N - [фенил(пентакарбонил хромов или волфрамов)]карбенил и N - меден или N - цинков хелат. Примери за N - N производни включват : N - нитро, N - нитрозо и N - оксид. Примери за N - P производни включват : N - дифенилфосфинил,

N - диметилтиофосфинил, N - дифенилтиофосфинил, N - диалкилфосфорил, N - дибензилфосфорил и N - дифенилфосфорил. Примери за N - сулфенилови производни включват : N - бензенсулфенил, N - o - нитробензенсулфенил, N - 2, 4 - динитробензенсулфенил, N - пентахлорбензенсулфенил, N - 2 - нитро - 4 - метокси - бензенсулфенил, N - трифенилметилсулфенил и N - 3 - нитропиридинсулфенил. N - сулфониловите производни включват : N - p - толуолсулфонил, N - бензенсулфонил, N - 2, 3, 6 - триметил - 4 - метоксибензенсулфонил, N - 2, 4, 6 - триметоксибензенсулфонил, N - 2, 6 - диметил - 4 - метокси - бензенсулфонил, N - пентаметилбензенсулфонил, N - 2, 3, 5, 6 - тетраметил - 4 - метоксибензенсулфонил, N - 4 - метоксибензенсулфонил, N - 2, 4, 6 - триметилбензенсулфонил, N - 2, 6 - диметокси - 4 - метилбензенсулфонил, N - 2, 2, 5, 7, 8 - пентаметил - хром - 6 - сулфонил, N - метансулфонил, N - β - триметилсилилетансулфонил, N - 9 - антраценсулфонил, N - 4 - (4', 8' - диметоксинафтилметил) - бензенсулфонил, N - бензилсулфонил, N - трифлуорметилсулфонил и N - фенацилсулфонил.

Описаните съединения, които са маскирани или защитени могат да бъдат пролекарствени средства, метаболизиращи съединения или трансформиращи се по друг начин *in vivo* до получаване на описаното съединение, т. е. неустойчиви по време на метаболизма. Тази трансформация може да бъде хидролиза или оксидация, които са резултат от контакта с телесните течности, като кръв, или под въздействието на киселини, или чернодробни, гастроинтестинални или други ензими.

Характеристиките на изобретението са разкрити в примерите по - долу.

Е. ПРИМЕРИ

ПРИМЕР 1

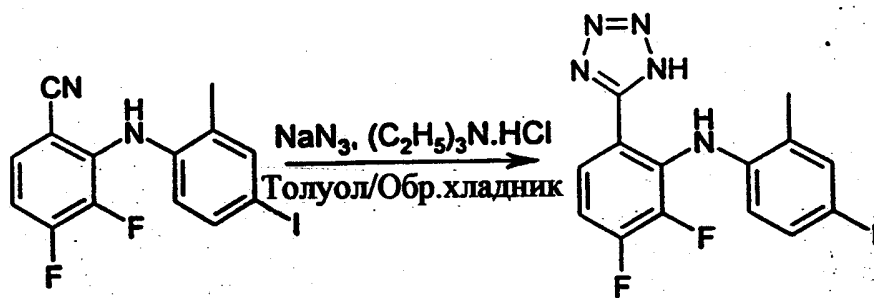
[4 - хлор - 2 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин (18). (Схема 2, $R_1=Cl$, $R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$)

Етап а : Смес от 5 - хлор - 2 - метоксибензоена киселина 16 (14,48 g ml, 0.0793 mol) и $SOCl_2$ (28,31 g, 14,97 ml, 0,1584 mol) се нагрява на обратен хладник в продължение на 2 часа и излишният $SOCl_2$ се отстранява, при което се получава бяла утайка. Твърдото вещество се разтваря в CH_2Cl_2 и се добавя към разтвор на 2 - amino - 2 - метил - 1 - пропанол (13,98 g, 14,97 ml, 0,1584 mol) в CH_2Cl_2 , охладен на ледена баня. Ледената баня се отстранява и след разбъркване в продължение на 3 часа се получава бяла твърда утайка. Последната се отделя чрез филтруване. Филтратът се концентрира до получаване на гъсто безцветно масло. Към това масло се добавят на капки $SOCl_2$ (17,4 ml). Осъществява се екзотермична реакция, която води до получаването на течлив разтвор. След бъркане в продължение на 30 минути, реакционната смес се излива в Et_2O (200 ml). Маслото се отделя и излишният Et_2O се отстранява чрез отдекантиране. Маслообразният продукт се разтваря в минимално количество вода, алкализирана с 20%-ен воден разтвор на NaOH и се екстрахира с Et_2O . Излишният Et_2O се суши (K_2CO_3) и се концентрира до получаване на 17 под формата на червено - кафяво масло. Добив 14,63 g (77%).

Етап b : LDA (5 ml 2 М разтвор на THF) се добавя към разтвор на 4 – йод – 2 – метиланилин (2,33 g, 0,01 mol) в THF (15 ml) при -78°C . Сместа се бърка при тази температура в продължение на 30 минути и към нея се добавя разтвор 17 (1,199 g, 0,005 mol) в THF (15 ml). Получената смес се бърка в продължение на 16 часа, докато се повиши температурата до стайна, след което се охлажда с помощта на воден разтвор на NH_4Cl и екстрахира с Et_2O . Излишният Et_2O след това се суши (MgSO_4) и концентрира до получаване на суров продукт 18 под формата на кафяво масло. Последното след това се пречиства чрез колонна силициева хроматография. След промиване с CH_2Cl_2 се получават 1,7 g (77%) чист продукт 18 под формата на кафяво масло. След това 409 mg от маслото се разтварят в Et_2O и след третирането с $\text{Et}_2\text{O} - \text{HCl}$ се получава сол на HCl под формата на бледожълта утайка. Добив : 365,4 mg (81%); т. т. $324 - 330^{\circ}\text{C}$; Анализ: Пресм./Установ. за $\text{C}_{18}\text{N}_{18}\text{OCl} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C=44,47/44,32; H=4,15/3,94; N=5,76/5,66.

ПРИМЕР 2

[2,3 - дифлуор - 6 - (1Н – тетразол – 5 – ил) – фенил] - (4 - йод - 2 - метил – фенил) - амин



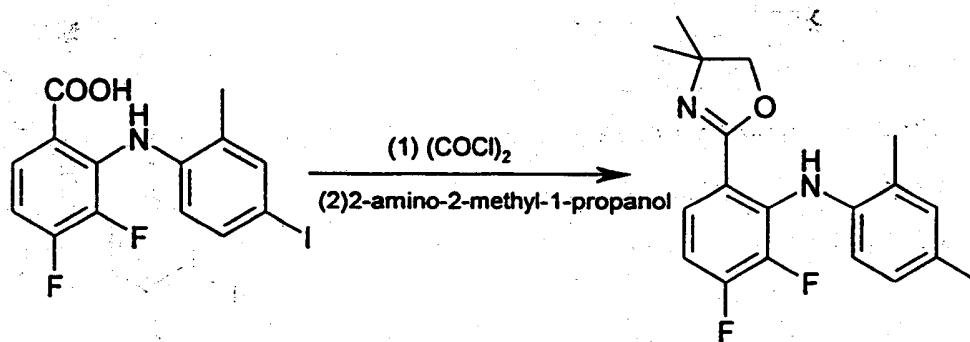
[2,3 - дифлуор - 6 - циано - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин (1,11 g, 3 mmol), натриев азид (0,255 g, 3,9 mmol) и триетиламин хидрохлорид (0,537g) се суспендират заедно в 10 ml толуол и се бъркат в продължение на 12 часа при температура 100°C. Сместа се подлага на концентриране и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография с етилацетат / метанол (10 / 1) до получаване на пенообразен твърд продукт. Добив : ~ 50%;

Т.т. = 93,4 – 88,7°C.

¹H - NMR (400 Hz; CDCl₃): δ/ppm 7,69 (1H, m, Phenyl - H); 7,42(1H, s, Phenyl - H); 7,27 (1H, m, Phenyl - H); 6,91(1H, dd, J=16,2 Hz, 8,3 Hz, Phenyl - H); 6,40 (1H, dd, Phenyl - H); 2.28 (3H, s, CH₃).

ПРИМЕР 3:

[6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин



Разтвор на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоена киселина (1,17 g, 3 mmol), оксалилхлорид (0,467 g, 3,6 mmol) в 30 ml дихлорметан се третира с 2 капки диметилформамид, разбърква се в продължение на 3 часа и се концентрира. Остатъкът се разтваря в 25 ml дихлорметан, след което разтворът се добавя на капки към разтвор на

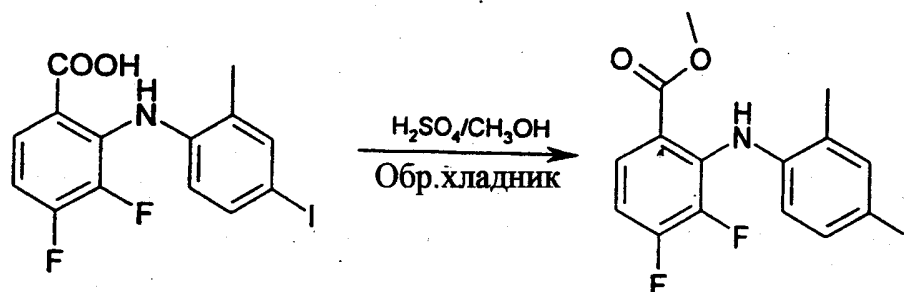
2 – амино – 2 – метил – 1 – пропанол (0,623 g, 7 mmol) в 25 ml дихлорметан при 0°C, след което се бърка в продължение на 12 часа при стайна температура, филтрува се за отделяне на твърдия остатък, който се промива с вода, 5%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат, 1N HCl и луга с последващо сушене над натриев сулфат. Полученият при концентрирането суров продукт се ресуспендира в 25 ml хлороформ, след което се добавя тионилхлорид при 0°C и се бърка при стайна температура в продължение на 15 часа, концентрира се и остатъкът се разтваря в 30 ml дихлорметан, добавя се 1N HCl до стойност на pH=11, сепарира се и се екстрахира с хлороформ и се суши над натриев сулфат. Следва концентриране и пречистване чрез колонна хроматография с хексан / дихлорметан (20 / 1) до получаване на съединението под формата на бели кристали. Добив : 65%.

Т.т. = 103,7 – 104,4°C.

¹H - NMR (400 Hz; CDCl₃): δ/ppm 10,2(1H, s, NH), 7,48 – 7,58 (1H, m, Phenyl - H); 7,48(1H, s, Phenyl - H); 7,38(1H, d, J=8,5 Hz, Phenyl - H); 6,66 – 6,72 (1H, m, Phenyl - H); 6,58 (1H, t, J=8,0 Hz, Phenyl - H); 4,01(2H, s, -CH₂-); 2,31 (3H, s, Phenyl - CH₃); 1,32(6H, s, -C(CH₃)₂-).

ПРИМЕР 4

Метил естер на [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламинобензоената киселина



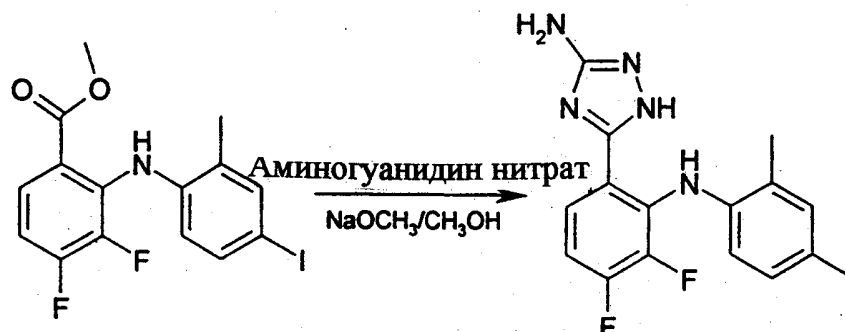
3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино)бензоена киселина (5 g) се разтварят в 100 ml метанол и се добавят 5 капки концентрирана сярна киселина, след което сместа се нагрява на обратен хладник 4 дена. Следва пречистване чрез колонна хроматография с хексан / дихлорметан до получаване на продукта под формата на бяло твърдо вещество с добив : 50%.

Т.т. = 90,1 – 90,4°C.

^1H - NMR (400 Hz; CDCl_3): δ/ppm 8,92 (1H, s, NH); 7,75 – 7,78(1H, m, Phenyl - H); 7,49 (1H, s, Phenyl - H); 7,38(1H, dd, $J=8,5$ Hz, 2,0 Hz, Phenyl - H); 6,66 – 6,73 (1H, m, Phenyl - H); 6,56 – 6,60 (1H, m, Phenyl - H); 3,88(3H, s, – OCH_3); 2,30(3H, s, – Phenyl - CH_3).

ПРИМЕР 5

5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) – фенил] – 4Н – [1, 2, 4] триазол – 3 – ил амин



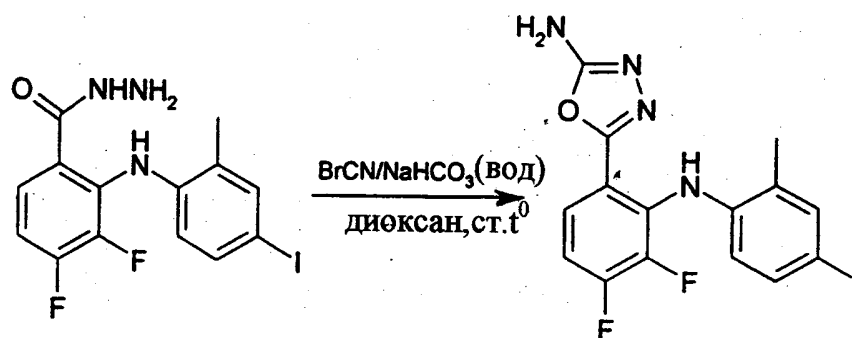
Аминогуанидин нитрат (1,65g, 12 mmol) се добавят към разтвор на натриев метоксид (0,648g, 12 mmol) при 0°C, след което се добавя метилов естер на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил – фениламино) – бензоена киселина под формата на разтвор в метанол и сместа се нагрява на обратен хладник в продължение на 20 часа, концентрира се и се пречиства посредством колонна хроматография с хексан / етилацетат до получаване на продукта под формата на бели кристали. Добив : 60%.

Т.т. = 191,7 – 192,0°C.

¹H - NMR (400 Hz; DMSO): δ /ppm 9,45 (1H, s, -NH-); 7,79(1H, t, J=7,3 Hz, Phenyl - H); 7,51 (1H, s, Phenyl - H); 7,35(1H, d, J=10,1 Hz, Phenyl - H); 7,05 – 7,11 (1H, m, Phenyl - H); 6,44 – 6,48 (1H, m, Phenyl - H); 6,32(3H, s, -NH₂); 2,32(3H, s, -CH₃).

ПРИМЕР 6:

5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил – фениламино) – фенил] – [1, 3, 4]оксадиазол – 2 – ил амин



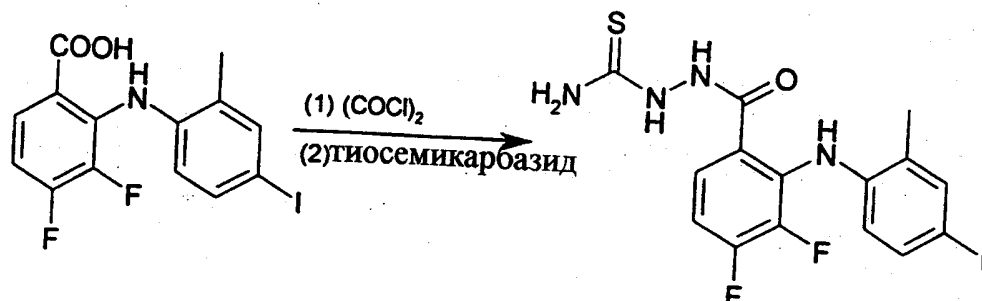
Към разтвор на хидразид на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино)бензоената киселина (0,806 g, 2 mmol) в 5 ml диоксан се добавя цианоген бромид (0,212 g, 2 mmol) и разтвор на натриев бикарбонат (0,17 g, 2 mmol) в 5 ml вода. Получената смес се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура, след което разтворът се концентрира и остатъкът се подлага на колонна хроматография с хексан/етилацетат (3/1) до получаване на продукт, който се подлага на прекристализация чрез етилацетат/хексан до получаване на бледо жълти кристали. Добив: 58%.

Т.т. = 183,7 – 184,0°C.

^1H - NMR (400 Hz; CDCl_3): δ/ppm 8,87 (1H, s, -NH-); 7,52(1H, s, Phenyl - H); 7,45 – 7,49 (1H, m, Phenyl - H); 7,40(1H, d, $J=8,3$ Hz, Phenyl - H); 6,77 – 6,83 (1H, m, Phenyl - H); 6,60 – 6,63 (1H, m, Phenyl - H); 5,02(2H, s, -NH₂-); 2,36(3H, s, CH₃).

ПРИМЕР 7

2 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоил] хидразинкарботиоамид



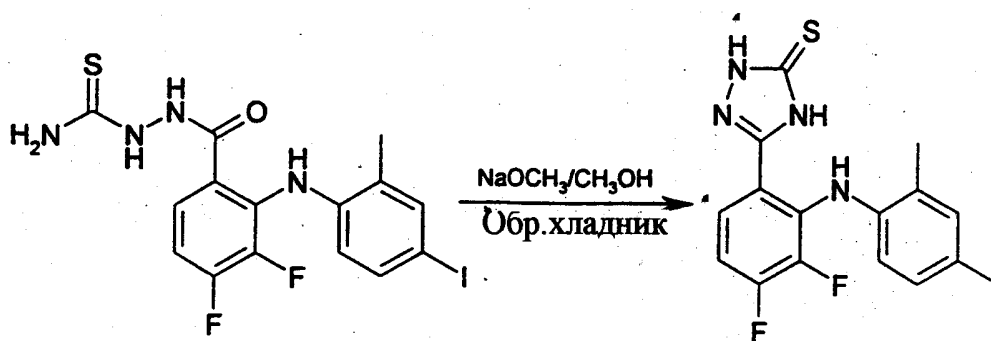
Разтвор на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) бензоена киселина (3,9g, 0,01 mol) и оксалил хлорид(1,90 g, 0,015 mol) в 40 ml дихлорметан се третира с 2 капки диметилформамид, разбърква се в продължение на 3 часа при стайна температура за концентриране. Утайката се разтваря в 10 ml тетраhydroфуран и се добавя към разтвор на тиосемикарбазид (2,0 g, 0,022 mol) в 50 ml тетраhydroфуран при 0°C и се разбърква в продължение на 14 часа при стайна температура. Следва концентриране и колонна хроматография с хексан/етилацетат (1/1) до получаване на продукт под формата на жълто твърдо вещество (2,91 g). Добив : 63%.

Т.т. = 159,5 – 160,0°C.

¹H - NMR (400 Hz; DMSO): δ/ppm 10,58 (1H, s, -NH-); 9,28(1H, s, -NH-); 8,83(1H, s, -NH-); 7,95(1H, s, Phenyl - H); 7,12 – 7,75(2H, m, NH₂); 7,51(1H, s, Phenyl - H); 7,37(1H, dd, J=8,6 Hz, 1,7HZ, Phenyl - H); 7,16(1H, dd, J=17Hz, 9,0Hz, Phenyl - H); 6,40 – 6,50(1H, m, Phenyl - H); 5,02(2H, s, -NH₂-); 2,00(3H, s, CH₃).

ПРИМЕР 8

5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - тиол



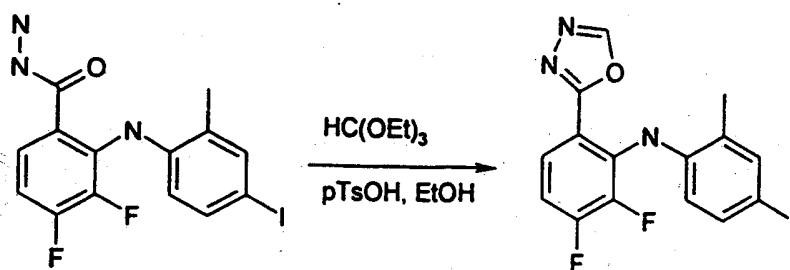
2 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоил] хидразинкарботиоамид(1,386 g, 3 mmol) се разтваря в 15 ml безводен метанол, добавя се натриев метоксид (25%тегл. в метанол) 2,5 ml при 0°C наведнъж. Получената смес се нагрява на обратен хладник в продължение на 17 часа до концентриране. След пречистване чрез колонна хроматография с хексан / етилацетат се получава продукт под формата на мръсно – бели кристали. Добив: 40%.

Т.т. = 196,5°C(разл.).

¹H - NMR (400 Hz; DMSO): δ /ppm 13,87 (1H, s, -NH-); 13,80(1H, s, -NH-); 7,61 – 7,65(1H, m, Phenyl - H); 7,48(1H, s, Phenyl - H); 7,32(1H, dd, J=8,6 Hz, 2,2HZ, Phenyl - H); 7,24(1H, dd, J=16,4Hz, 9,5Hz, Phenyl - H); 6,42 – 6,46(1H, m, Phenyl - H); 5,02(2H, s, -NH₂-); 2,20(3H, s, CH₃).

ПРИМЕР 9

(2,3 - дифлуор - 6 - [1, 3, 4] - оксадиазол - 2 - ил - фенил) - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин



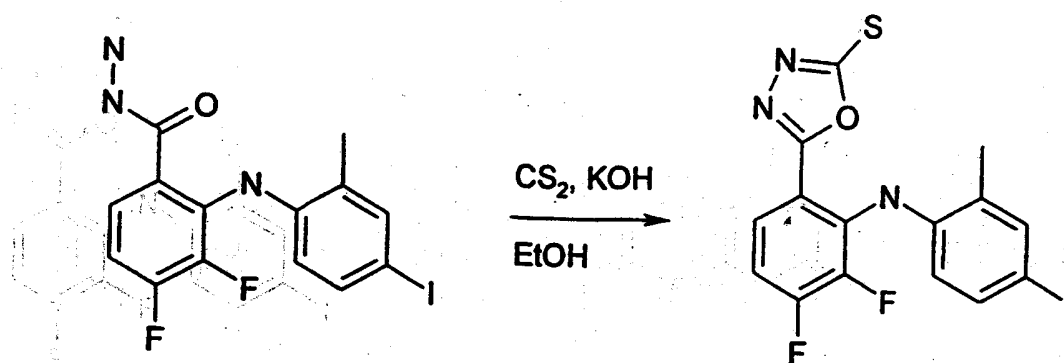
Хидразид на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) бензоена киселина (170 mg, 0,42 mmol) се суспендира в 7 mL абсолютен етилов алкохол (EtOH), след което се добавят 2 mL HC(OEt)_3 заедно с приблизително 3 mg pTsOH . Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 3 часа, охлажда се и се концентрира на въртящ се изпарител. Сместа се пречиства (SiO_2 , 4:1, хексан / EtOAc) до получаване на 117 mg (79%) (2,3 - дифлуор - 6 - [1, 3, 4] - оксадиазол - 2 - ил - фенил) - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин под формата на жълт прах.

Т. т. = 144,4 – 145,5°C.

^1H - NMR (400 Hz; CDCl_3): δ/ppm 8,89 (s, 1H); 8,44(s, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,52(d, $J=1,7$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,14(dd, $J = 8,5, 5,9$ Hz, 1H); 2,37 (s, 3H).

ПРИМЕР 10

5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - тиол



Хидразид на 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - бензоената киселина (170 mg, 0,42 mmol) се суспендира в 7 ml абсолютен EtOH и се охлажда до 0°C . Добавя се серовъглерод (74 mg, 0,97 mmol) и след това прахообразна KOH (24 mg, 0,42 mmol). Реакционната смес се бърка в продължение на 1 час при 0°C , след това 1 час при стайна температура, след което се нагрява на обратен хладник в продължение на 3 часа до получаване на хомогенна реакционна смес. След това реакционната смес се охлажда до стайна температура, при която се образува утайка. Добавя се вода и сместа се разрежда с 5 mL EtOAc. След това се добавя 1N HCl за подкисляване на водната фаза до $\text{pH} = 2$, след което се подлага на трикратна екстракция с EtOAc. Смесената органична фаза се суши над Na_2SO_4 и се концентрира до получаване на 96 mg (51%) 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - тиол под формата на жълт прах.

Т. т. = $231,8 - 232,8^\circ\text{C}$.

^1H - NMR (400 Hz; CDCl_3): δ/ppm 7,62(m, 2H); 7,47(s, 1H); 7,30(компл. m, 2H); 6,44(dd, $J = 8,0, 4,5$ Hz, 1H); 2,19 (s, 3H).

ПРИМЕР 11

Каскадни изследвания на инхибиторите на MAP - киназните пътища

Натрупването на ^{32}P в основен миелинов протеин (MBP) се изследва в присъствието на глутатион S - трансфераза проникващ протеин, съдържащ p44MAP - киназа (GST - MAPK), и на глутатион S - трансфераза проникващ протеин, съдържащ p45MEK (GST - MEK). Разтворът за изследване съдържа 20 mM HEPES, pH=7,4, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 50 μM $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$, 10 μg GST - MAPK и 40 μg MBP в краен обем 100 μL . Реакциите се спират след 20 минути чрез добавяне на трихлороцетна киселина и се извършва филтруване през GF/C - филтърна мрежа. Задържаният върху мрежата ^{32}P се определя като се използва брояч 120S Betaplate. Съединенията се изследват през 10 μM по отношение способността им да инхибират натрупването на ^{32}P .

За преценяване дали съединенията инхибират GST - MEK или GST - MAPK, се използват два допълнителни протокола. При първия протокол съединенията се добавят към епруветки, съдържащи GST - MEK, последвано от добавяне на GST - MAPK, MBP и $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$. Съгласно втория протокол, съединенията се добавят към епруветки, съдържащи едновременно GST - MEK и GST - MAPK, както и MBP и $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$.

Съединенията, които показват активност и при двата протокола, се оценяват като MAPK - инхибитори, а съединенията, показващи активност само при първия протокол, представляват MEK - инхибитори.

ПРИМЕР 12

Изследвания in vitro за MAP - киназа

Инхибиторната активност може да бъде потвърдена с директни изследвания. За MAP - киназа, се инкубират 1 μg GST - MAPK с 40 μg MBP за 15 минути при 30°C до краен обем 50 μM , съдържащ 50 mM Tris (pH=7,5), 10 μM MgCl_2 , 2 μM EGTA и 10 μM [γ - ^{32}P]АТР. Реакцията се спира чрез добавяне на проба от SDS - буфера на Laemmli и фосфорилираното MBP се разделя чрез електрофореза в 10%-ен полиакриамиден гел. Радиоактивността, натрупана в MBP се определя чрез автордиографично и сцинтилационно броене за възбудените зони.

ПРИМЕР 13

In vitro MEK - изследвания

За директно оценяване на MEK - активността, 10 μM GST - MEK₁ се инкубира с 5 μg глутатион S - трансфераза проникващ протеин, съдържащ p44MAP - киназа с лизин, частично мутирал в аланин на позиция 71 (GST - MAPK - KA). Тази мутация илиминира киназната активност на MAPK, така че остава само киназната активност, дължаща се на MEK. Инкубациите са 15 минутни при 30°C при краен обем 50 μL , съдържащ 50 mM Tris (pH=7,5), 10 μM MgCl_2 , 2 μM EGTA и 10 μM [γ - ^{32}P]АТР. Реакцията се спира чрез добавяне на проба от SDS - буфера на Laemmli. Фосфорилираното GST - MAPK - KA се разделя чрез електрофореза в 10%-ен полиакриамиден гел. Радиоактивността, натрупана в GST - MAPK - KA се определя чрез автордиографично и сцинтилационно броене за възбудените зони. Допълнително се използва изкуствено активиран MEK, съдържащ серин, частично мутирал в глутамат на позиции 218 и 222 (GST - MEK - 2E). Когато тези две места са фосфорилирани, MEK - активността се повишава. Фосфорилирането

на тези места може да бъде имитирано чрез мутация на сериновите остатъци в глутаматни. За това изследване, 5 μg GST - MEK - 2E се инкубират с 5 μg GST - MAPK - KA в продължение на 15 минути при 30°C при използване на същия буфер, описан по - горе. Реакциите са определени и анализирани, както по - горе.

ПРИМЕР 14

Изследване на MAP - киназа в цяла клетка

За да се определи дали съединенията блокират активността на MAP - киназата във всички клетки, се прилага следните протоколи. Отглеждат се клетки върху плака с много дупчици и израстват до покриване на цялото дъно. Клетките се инкубират лишени от серум в продължение на цяла нощ. Клетките се поставят в контакт с желаните количества от съединението или празна проба (vehicle) (DMSO) в продължение на 30 минути, с последващо добавяне на растежен фактор, например PDGF (100 ng/mL). След третиране в продължение на 5 минути с растежния фактор, клетките се промиват с PBS и разрушават (лизират) в буфер, съдържащ 70 mM NaCl, 10 mM HEPES (pH=7,4), 50 mM глицеролфосфат и 1% Triton X - 100. Лизатите се пречистват чрез центрофугиране на 13 000 g в продължение на 10 минути. 5 до 15 микрограма от протеина от получената супернатанта се подлагат на Western - blotting за фосфорилирането на MAP - киназните нива.

ПРИМЕР 15

Еднослоен растеж

Отглеждат се клетки върху плака с много дупчици - 10 до 20 000 клетки/mL. 48 часа след посаявката се добавят тестираните съединения

към растежната клетъчна среда, след което се инкубират допълнително в продължение на два дни. След това клетките се отстраняват от дупчиците чрез инкубация с трипсин и се преброяват с брояч на Coulter.

ПРИМЕР 16

Растеж в мек агар

Посяват се клетки в 35 – милиметрови съдчета - 5 до 10 000 клетки/съдче, като се използва растежна среда, съдържаща 0,3% агар. След охлаждане за втвърдяване на агара, клетките се прехвърлят в инкубатор на 37°C. След 7 до 10 - дневен растеж, видимите колонии се преброяват ръчно с помощта на дисекционен микроскоп.

ПРИМЕР 17

Колаген - предизвикан артрит в мишки

Колаген тип II - предизвикан артрит в мишки (CIA) представлява експериментален модел за артрит, който се отличава с голям брой патологични, имунологични и генетични свойства, които са общи с ревматоидния артрит. Заболяването се предизвиква посредством имунизирание на мишки от вида DBA/1 с 100 µg колаген тип II, главна съставна част от свързващия хрущял, който се инжектира интрадермално в пълен аджувант на Freund. Възприемчивостта към заболяването се регулира посредством клас II МНС генно място, което е аналогично на свързаното с ревматоидния артрит, а именно HLA - DR4.

Прогресиращият и възпалителен артрит се проявява в болшинството от имунизиранияте мишки в повишаване размерите на лапичката до 100%. Тестираното съединение се въвежда в мишката в следните количества: 20, 60, 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ден. Продължителността на изпитанието може да бъде няколко седмици до

няколко месеца, напр. 40, 60 или 80 дена. Използва се индекс по клинична скала за оценяване развитието на заболяването от еритема и едем (I стадий), разрушаване на ставната връзка (II стадий) и алкилоза (III стадий). Заболяването протича по различен начин, като може да засегне една или всичките лапи на животното, което се отчита като съответния индекс за всяка мишка в клиничната скала, състояща се от 12 степени. Хистопатологията на артритната връзка показва синовитис по формиране на панус и ерозия на хрущяла и костта. Всички линии мишки, възприемчиви към CIA имат висок отговор на възприемчивост към колаген тип II и това представлява отчетлив клетъчен отговор към С II.

ПРИМЕР 18

SCW- предизвикан моноартикуларен артрит

Артритът е предизвикан по начина, описан от Schwab, et al., Infection and Immunity, 59:4436 - 4442 (1991) с малки модификации. Плъховете получават 6 µg разбъркан с ултразвук SCW [в 10 µl PBS (DPBS) на Dulbecco] като интраставна инжекция в дясната тибиоталарна става в деня 0. В деня 21 се предизвиква DTH с 100 µg SCW (250 µl), въведени интравенозно. При изследванията за перорален прием, съединенията се суспендират във вехикъл (0,5% хидроксипропил - метилцелулоза / 0,2% Tween 80), сместа се разбърква с ултразвук и се въвежда два пъти дневно (10 ml/kg), като се започва един час преди реактивирането с SCW. Съединенията се въвеждат в количества между 10 и 500 mg/kg телесно тегло / дневно, например 20, 30, 60, 100, 200 и 300 mg/kg дневно. Измерванията за едема са получени чрез установяване обема на очувствената задна лапичка преди реактивацията в ден 21 и сравняване на тези стойности с тези за обемите в следващи

моменти, като ден 22, 23, 24 и 25. Обемът на лапичката се определя чрез меркуро - плетизмограф.

ПРИМЕР 19

Миши ушно - сърдечен модел за трансплантация

Fey, T. A. et al. описват методи за трансплантация на сърце, отделено от новородено в ушната мида на мишки и плъхове. (J. Pharm. And Toxic. Meyh. 39:9-17 (1998)). Съединенията се разтварят в разтвор, съдържащ комбинация от абсолютен етанол, 0,2% хидроксипропил метилцелулоза във вода, пропиленгликол, кремофор и декстроза или друг разтворител или суспендиран vehicъл. Мишките получават дозите перорално или интраперитонеално еднократно, двукратно или три пъти дневно от деня на трансплантирането (ден 0) до ден 13, докато трансплантантите бъдат отхвърлени. Плъховете получават дозите еднократно, двукратно или три пъти дневно от ден 0 до ден 13. Всяко животно се анестезира и се извършва инцизия в основата на ухото - приемник, срязва се само задния епидермис и дермата. Инцизията се разпростира нагоре и надолу по хрущяла успоредно на главата и достатъчно широко, за да се приспособи за тунелизация при плъховете, или място за поместване при мишките. Неонатален зародиш от плъх или мишка на възраст под 60 часа се анестезира и му се срязва шията. Сърцето се отделя от гръдния кош, промива се с физиологичен разтвор, разрязва се по дължина със скалпела и се промива със стерилен физиологичен разтвор. Определената за имплантиране част от сърцето се поставя в приготвения тунел с помощта на специален инструмент и въздухът и излишната течност се изтласкват с лек натиск. Не се препоръчва шиене, залепване, бинтоване и третиране с антибиотици.

Инплантирането се изследва при 10 до 20 -кратно увеличение на стереоскопичен дисекционен микроскоп без анестезия. Реципиентите, чиито инплантати не са отхвърлени видимо, могат да бъдат анестезирани и изследвани за електрическа активност, като се използват платинови подкожни микроелектроди Grass E - 2, разположени или в ушната мида или направо в инплантанта, които електроди са свързани с тахограф. Инплантантите се изследват 1 - 4 пъти дневно в продължение на 10, 20, 30 или повече дни. Възможностите на тестираното съединение да понижават интензивността на симптомите на отхвърляне на трансплантанта се сравняват с контролни съединения, като cyclosporine, tacrolimus или перорално въведен leflunomide.

ПРИМЕР 20

Овоалбумин - предизвикана еозинофилия в мишки

Женски C57BL/6 мишки са получени в Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). На всички животни е дадена храна и вода, колкото пожелаят. След това мишките се синзибилизируют чрез интраперитонеално инжектиране с OVA (качество V, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO), адсорбирани върху стипца, (10 µg OVA + 9 mg стипца в 200 µl физиологичен разтвор) или с контрола (вехикъл) - 9 mg стипца в 200 µl физиологичен разтвор в ден 0. На 14-ия ден мишките се подлагат на 12 - минутна инхалация с аерозол, съдържащ 1,5% OVA (тегло/обем) във физиологичен разтвор, произведен от небулайзер (генератор на малки частици, модел SPAG - 2; ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA). Група от осем мишки се третират перорално с вехикъл (0,5% хидроксипропилметилцелулоза / 0,25%TWEEN - 80) или с тектираното съединение в доза 10, 30 или 100 mg/kg във вехикъл, 200 µl за всяка

мишка перорално. Това третиране се повтаря ежедневно, като се започне от ден 7 или ден 13 и продължи до ден 16.

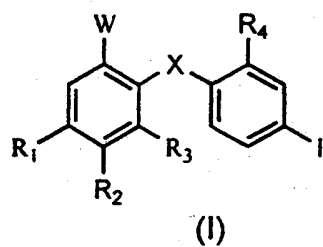
За определяне на белодробната еозинофилия, три дена след първото аерозолно третиране с OVA (ден 17), мишката се анестезира чрез интраперитонеално инжектиране с анестетик(Ketamin / Асерpromazine / Xylazine), след което трахеята се открива и канюлизира. Белият дроб и горните дихателни пътища се промиват двукратно с 0,5 ml студен фосфатен буферен физиологичен разтвор (PBS). Порция(200 μ l) от бронхеалвеоларната промивна течност (BAL) се подлага на броене , като се използва брояч на Coulter, модел ZB1 (Coulter Electronics, Hialeah, FL). Остатъчната BAL течност след това се центрофугира на 300 g за 5 минути и утаените клетки се ресуспендират в 1 ml HBSS (Gibco BRL), съдържащ 0,5% телешки фетален серум (HyClone) и 10 mM HEPES (Gibco BRL). Клетъчната суспензия се центрофугира в центрофуга тип цитоспин (Shandon Southern Instruments, Sewickley, PA) и се оцветява с Diff Quick (American Scientifics, McGraw Pdrk, IL), за диференциране на BAL левкоцитите като неутрофилни, еозинофилни, моноцитни или лимфоцитни подвидове. Броят на еозинофилите в BAL течността се определя чрез изчисляване процента на еозинофилите по отношение на общия брой клетки.

Г. ДРУГИ ПРИЛОЖЕНИЯ.

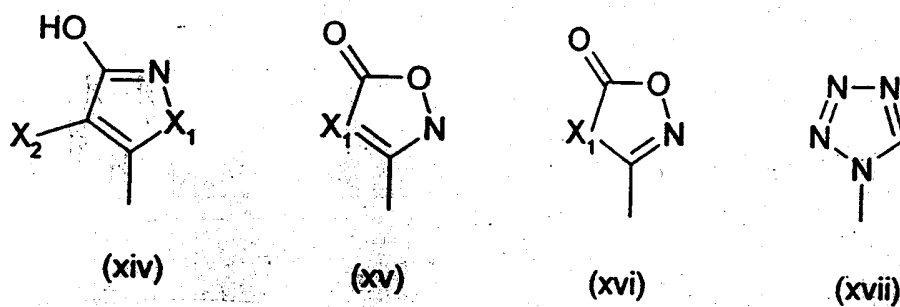
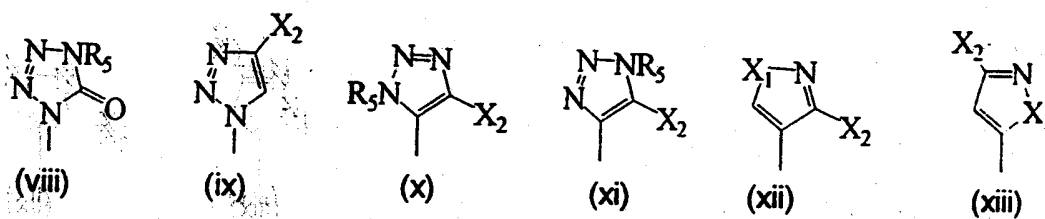
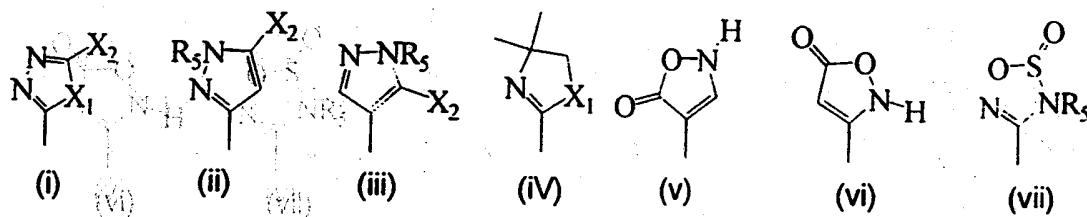
От горните описания и примери, както и от претенциите по - долу, стават съвсем очевидни основните предимства на изобретението. Обхватът на изобретението включва, също така, различни модификации и адалтации в рамките на това, което е известно на специалистите в областта. Примерите включват описаното съединение, модифицирано чрез прибавяне или отнемане на защитна група, естер, фармацевтична сол, хидрат, киселина или амид на съединението.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение със следната формула (I):



в която W е с една от следните формули (i) - (xvii) :



в която X_1 е O, S или NR_F ;

X_2 е OH, SH или NHR_E ;

всеки един от R_E и R_F е H или C_{1-4} алкил;

всеки един от R_1 и R_2 е независимо един от друг избрани от групата на H, F, NO_2 и Cl; R_1 може също да бъде $SO_2NR_GR_H$ или R_1 и R_2 , заедно с бензоловия пръстен образуват индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол или бензтиазол.

R_3 е H или F;

всеки един от радикалите R_G , R_H и R_4 , независимо един от друг, са избрани от групата на H, Cl и CH_3 .

R_5 е H или C_{3-4} алкил,

при което всеки един от изброените по - горе радикали може да бъде заместен по избор с 1 до 3 заместителя, избрани независимо един от друг от групата на хало, хидроксид, амино, (амино)сулфонил и NO_2 и

всеки от хетероциклените радикали, изброени по - горе, е заместен по избор с 1 до 3 заместителя, избрани независимо един от друг от групата на хало, C_{3-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-4} алкенил, C_{3-4} алкинил, фенил, хидроксид, амино, (амино)сулфонил и NO_2 , при което тези заместители от своя страна могат да бъдат заместени по избор с 1 до 2 от следните, избрани независимо един от друг заместители : хало, C_{1-2} алкил, хидроксид, амино и NO_2 ;

или фармацевтично приемливите им соли или техните C_{1-8} естери.

2. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_1 е бром или хлор.
3. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_2 е флуор.
4. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_3 е H.
5. Съединение, съгласно претенция 4, в което R_2 и R_3 е H.
6. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_2 и R_3 флуор.
7. Съединение, съгласно претенция 6, в което R_1 е бром.
8. Съединение, съгласно претенция 6, в което R_1 е флуор.
9. Съединение, съгласно претенция 1, в която R_1 е нитро.
10. Съединение, съгласно претенция 8, в което R_3 е H.
11. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_4 е хлор.
12. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_4 е метил.
13. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_5 H.
14. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_5 е CH_3 .

15. Съединение, съгласно претенция 1, в което X_1 е О или S.
16. Съединение, съгласно претенция 1, в което X_1 е NH или NCH_3 .
17. Съединение, съгласно претенция 1, в което X_2 е OH, SH или NH_2 .
18. Съединение, съгласно претенция 1, в което X_2 е $NHCH_3$ или OH.
19. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение с формула (I), съгласно Претенция 1, както и фармацевтично - приемлив носител.
20. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо следната структура:
 [5 - флуор - 2 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [2, 3 - дифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; (4 - йод - 2 - метил - фенил) - [2, 3, 4 - трифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - амин; [4 - бром - 2, 3 - дифлуор - 6 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [5 - флуор - 4 - нитро - 2 - (1H - тетразол - 5 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [2 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 5 - флуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин ; [6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3, 4 - трифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [4 - бром - 6 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 - ил) - 2, 3 - дифлуор - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [2 - (4, 4 - диметил - 4, 5 - дихидро - оксазол - 2 -

ил) - 5 - флуор - 4 - нитро - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1,3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [3,4,5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1,3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [5 - бром - 3,4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]оксадиадиазол - 2 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3,4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол; и 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - ол;

21. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо следната структура:
 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4, 5 -

трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [3, 4 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4,]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил]- [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - иламин; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4,]триазол - 3 - иламин; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил]- 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - иламин; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4,]триазол - 3 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4Н - [1, 2, 4]триазол - 3 - иламин; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4]тиадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4]оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор -

2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 3, 4] оксадиазол - 2 - тиол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол; и 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - [1, 2, 4] триазол - 3 - тиол.

22. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо следната структура:
 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 5 - [4 -

флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - пиразол - 3
 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] -
 1Н - пиразол - 3 - ол; 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 1Н - пиразол - 3 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 -
 дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - пиразол
 - 3 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро -
 фенил] - 1Н - пиразол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 -
 йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [3, 4, 5 -
 трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изотиазол -
 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод -
 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изотиазол - 3 - ол; 4 - [4 -
 флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - ол; 4 - [3, 4 -
 дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3
 - ол; 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
 фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 -
 метил - фениламино) - фенил] - изоксазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4
 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - изоксазол - 3 - ол;
 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1 -
 метил - 1Н - пиразол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 1 - метил - 1Н - пиразол - 3 - ол; 1 - метил - 4 -
 [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н
 - пиразол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 1 - метил - 1Н - пиразол - 3 - ол; и 4 - [4 -
 флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 1 -
 метил - 1Н - пиразол - 3 - ол.

23. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо следната структура:

5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 4 - флуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 3, 4 - дифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 3, 4, 5 - трифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 5 - бром - 3, 4 - дифлуор - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [2 - (2 - амино - 4 - йод - 2 - фениламино) - 4 - флуор - 5 - нитро - фенил] - 1 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 3 - метил - 5 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 3 - метил - 3Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 5 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 3 - метил - 3Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - ѝедазол - 3 - ол; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - ѝедазол - 3 - ол; 2 - метил - 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - ѝедазол - 3 - ол; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2 - метил - 2Н - ѝедазол - 3 - ол; 4 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 2 - метил - 2Н - ѝедазол - 3 - ол; 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - метил - 4 - [3, 4, 5 -

трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1, 4 - дихидро
 - тетразол - 5 - он; 1 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 4 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 -
 [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4
 - метил - 1, 4 - дихидро - тетразол - 5 - он; 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2
 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 1 - [3, 4
 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3]
 триазол - 4 - ол; 1 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол; 1 - [5 - бром - 3, 4
 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 1Н - [1, 2, 3]
 триазол - 4 - ол; и 1 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино)
 - 5 - нитро - фенил] - 1Н - [1, 2, 3] триазол - 4 - ол.

24. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо следната структура:
 3 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н -
 изоксазол - 5 - он; 3 - [3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [3, 4, 5 - трифлуор -
 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он;
 3 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил - фениламино) -
 фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; 3 - [4 - флуор - 2 - (4 - йод - 2 - метил -
 фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 2Н - изоксазол - 5 - он; [5 - флуор - 2
 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2I>4_ - [1, 2, 3, 5] оксатиадиазол - 4 - ил) -
 фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; [2, 3 - дифлуор - 6 - (2 -
 оксо - 2, 3 - дихидро - 2I>4_ - [1, 2, 3, 5] оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] -
 (4 - йод - 2 - метил - фенил) - амин; (4 - йод - 2 - метил - фенил) - [2, 3, 4
 - трифлуор - 6 - (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2I>4_ - [1, 2, 3, 5] -
 оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - амин;) [4 - бром - 2, 3 - дифлуор - 6 -
 (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2I>4_ - [1, 2, 3, 5] - оксатиадиазол - 4 - ил) -

фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) амин; [5 - флуор - 4 - нитро - 2- (2 - оксо - 2, 3 - дихидро - 2H-4 - [1, 2, 3, 5] - оксатиадиазол - 4 - ил) - фенил] - (4 - йод - 2 - метил - фенил) амин; 4 - [4 - флуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [3, 4 - дифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [3, 4, 5 - трифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; 4 - [5 - бром - 3, 4 - дифлуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он; и 4 - [4 - флуор - 2- (4 - йод - 2 - метил - фениламино) - 5 - нитро - фенил] - 4Н - изоксазол - 5 - он.

25. Метод за лечение и профилактика на пролиферативни заболявания, характеризиращ се с това, че се състои във въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтично ефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

26. Метод, съгласно Претенция 25, характеризиращ се с това, че пролиферативните заболявания са : псориазис, рестенозис, автоимунни заболявания и атеросклероза.

27. Метод за лечение на тумори, характеризиращ се с това, че се състои във въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтично ефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

28. Метод за лечение, съгласно Претенция 27, характеризиращ се с това, че споменатите тумори са МЕК - свързани.

29.Метод за лечение, съгласно Претенция 27, характеризиращ се с това, че споменатите тумори са мозъчен, на млечната жлеза, белодробен, , овариален, на панкреаса, на простатата, ренален или колоректален.

30.Метод за лечение или намаляване ефекта от усложненията, произтичащи от удар, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

31.Метод за лечение или намаляване ефекта от усложненията, произтичащи от сърдечни увреждания, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

32.Метод за лечение или намаляване на реакцията на отхвърляне при присаждане, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане в трансплантантите : орган, клетка(клетки), крайник, кожа или костен мозък, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

33.Метод за лечение на остеоартрит, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

34.Метод за лечение на ревматоиден артрит, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

35. Метод за лечение на фиброзни кисти, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

36.Метод за лечение на хепатомегалия, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

37. Метод за лечение кардиомегалия, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

38. Метод за лечение заболяването на Alzheimer, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

39. Метод за лечение на усложнения, свързани с диабет, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от

такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

40. Метод за лечение на септичен шок, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

41. Метод за лечение на вирусни инфекции, характеризиращ се с това, че методът включва въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1.

42. Метод, съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че споменатата инфекция е HIV.

43. Метод за лечение на тумори, характеризиращ се с това, че методът включва а) въвеждане у пациентите, нуждаещи се от такова лечение, на фармацевтичноефективно количество от състав, включващ съединението, съгласно Претенция 1 и б) провеждане по избор налъчелечение или химиотерапия.

44. Метод, съгласно Претенция 43, характеризиращ се с това, че химиотерапията включва митотичен инхибитор.

45. Метод, съгласно Претенция 44, характеризиращ се с това, че химиотерапията включва митотичен инхибитор, избран от групата на : paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine, vinorelbine и vinflunine.