

**(19) C2 (11) 72239 (13) UA**

(98) ТОВ "Пахаренко і партнери", вул. Пушкінська, 9, кв. 11, м. Київ, 01034

(85) 2001-08-13

(74) Пахаренко Антоніна Павлівна, (UA)

(45) [2005-02-15]

(43) [2001-10-15]

(24) 2005-02-15

(22) 1999-12-21

(12) null

(21) 2001085705

(46) 2005-02-15

(86) 1999-12-21 PCT/US99/30416

(30) 60/115,875 1999-01-13 US 60/122,420 1999-03-02 US

(54) ЗАМІЩЕНІ 1-ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ДІАРИЛАМІНИ ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИАРИЛАМИНЫ SUBSTITUTED  
1-HETEROCYCLIC DIARYLAMINES

(56) WO, 96/22985, A, 1996 2 WO, 98/37881, A, 1998 2

(71)

(72) US Теклі Хейл US Теклі Хейл US Теклі Хейл US Барретт Стівен Дуглас US Барретт Стівен Дуглас US Барретт  
Стівен Дуглас GB Бріджіз Александер Джеймс GB Бріджіз Александер Джеймс GB Бріджіз Александер Джеймс CN Жанг Л  
у-Ян CN Жанг Лу-Ян CN Жанг Лу-Ян

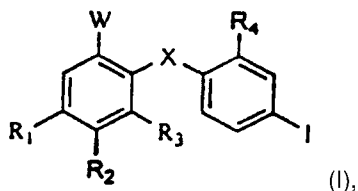
(73) US УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ US УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ US WARNER-LAMBERT COMPANY

Замещенные 1-гетероциклические диариламины, способы их получения и использование композиций, которые их содержат.

Заміщені 1-гетероциклічні діаріламіни, способи їх одержання і використання їх композицій, що їх містить.

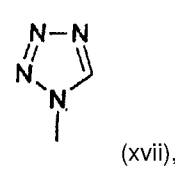
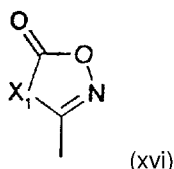
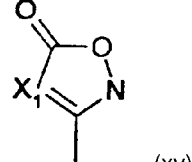
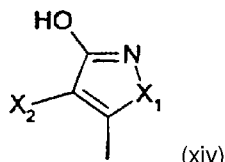
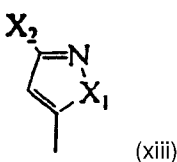
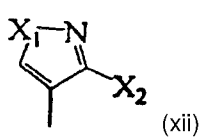
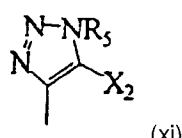
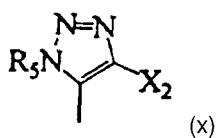
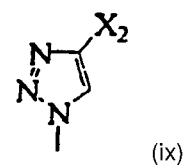
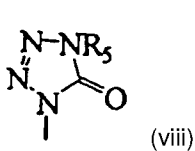
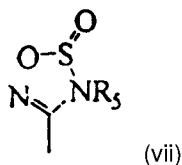
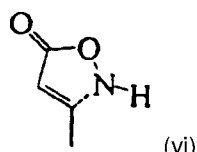
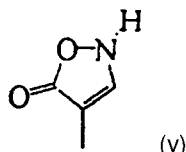
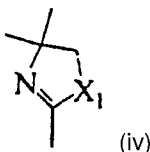
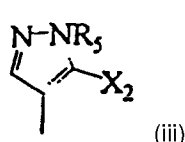
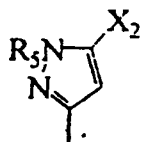
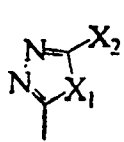
1-Heterocycle substituted diarylamines, methods of making and using them, and compositions containing them.

1. Сполука формули (I):



де X - -NH-,

W - одна з наступних формул (i)-(xvii):



X<sub>1</sub> - O, S чи NR<sub>F</sub>;

X<sub>2</sub> - OH, SH чи NHR<sub>E</sub>;

кожний з R<sub>E</sub> і R<sub>F</sub> - H чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

кожний з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно вибраний з H, F, NO<sub>2</sub>, Br і Cl; R<sub>1</sub> також може бути SO<sub>2</sub>NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>, чи R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, складають індол, ізоіндол і бензофуран, бензотіофен, індазол, бензімідазол чи бензтіоазол;

R<sub>3</sub> - H чи F;

кожний з R<sub>G</sub>, R<sub>H</sub> і R<sub>4</sub> вибраний незалежно з H, Cl і CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> - H чи C<sub>3-4</sub>-алкіл; і

де кожен згаданий вище вуглеводневий радикал необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними незалежно з галоген, гідроксил, аміно, (аміно)сульфоніл і NO<sub>2</sub>; і де кожен згаданий вище гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними незалежно з галоген, C<sub>3-4</sub>-алкіл, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-4</sub>-алкеніл, C<sub>3-4</sub>-алкініл, феніл, гідроксил, аміно, (аміно)сульфоніл і NO<sub>2</sub>, де кожен заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл чи феніл у свою чергу необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними незалежно з галоген, C<sub>1-2</sub>-алкіл, гідроксил, аміно і NO<sub>2</sub>;

чи його фармацевтично прийнятна сіль чи C<sub>1-8</sub>-естер.

2. Сполука за п. 1, де R<sub>1</sub> являє собою бром чи хлор.

3. Сполука за п. 1, де R<sub>2</sub> являє собою фтор.

4. Сполука за п. 1, де R<sub>3</sub> являє собою H.

5. Сполука за п. 4, де R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являє собою H.

6. Сполука за п. 1, де кожний з R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою фтор.

7. Сполука за п. 6, де R<sub>1</sub> являє собою бром.

8. Сполука за п. 6, де R<sub>1</sub> являє собою фтор.



йодфеніламіно)-3,4,5-трифторфеніл]-1-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йодфеніламіно)-5-бром-3,4-дифторфеніл]-1-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йодфеніламіно)-4-фтор-5-нітрофеніл]-1-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 3-метил-5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2-метил-2Н-пірозол-3-ол; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2-метил-2Н-пірозол-3-ол; 2-метил-4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2Н-пірозол-3-ол; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2-метил-2Н-пірозол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-2-метил-2Н-пірозол-3-ол; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідротетразол-5-он; 1-метил-4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-1,4-дигідротетразол-5-он; 1-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідротетразол-5-он; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-4-метил-1,4-дигідротетразол-5-он; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 1-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол; 1-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол чи 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-ол.

23. Сполука за п. 1, що має структуру: 3-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2Н-ізоксазол-5-он; 3-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2Н-ізоксазол-5-он; 3-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2Н-ізоксазол-5-он; 3-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-2Н-ізоксазол-5-он; 3-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-2Н-ізоксазол-5-он; [5-фтор-2-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-4-йод-2-метилфеніл)-амін; [2,3-дифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-4-йод-2-метилфеніл)-амін; (4-йод-2-метилфеніл)-[2,3,4-трифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-амін; [4-бром-2,3-дифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-4-йод-2-метилфеніл)-амін; [5-фтор-4-нітро-2-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-4-йод-2-метилфеніл)-амін; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4Н-ізоксазол-5-он; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4Н-ізоксазол-5-он; 4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4Н-ізоксазол-5-он; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-феніл]-4Н-ізоксазол-5-он чи 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-5-нітрофеніл]-4Н-ізоксазол-5-он.

24. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

25. Спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1.

26. Спосіб за п. 25, де назване проліферативне захворювання вибране з псоріазу, рестенозу, автоімунної хвороби й атеросклерозу.

27. Спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1.

28. Спосіб за п. 27, де названий рак є МЕК обумовленим.

29. Спосіб за п. 27, де названий рак являє собою рак мозку, рак молочної залози, рак легені, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак нирки і колоректальний рак.

30. Спосіб лікування або покращення наслідків інсульту чи серцевої недостатності, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1.

31. Спосіб лікування або зниження симптомів відторгнення ксенотрансплантату, що включає введення в трансплантат органу, кінцівки, шкіри чи кісткового мозку пацієнта фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1.

32. Спосіб лікування остеоартритів чи ревматоїдних артритів, чи вірусної інфекції, чи кістозних фіброзів, чи гепатомегалії, чи кардіомегалії, чи хвороби Альцгеймера, чи ускладнених діабетів, чи септичного шоку, чи астми, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1.

33. Спосіб за п. 32, де названа інфекція являє собою інфекцію HIV.

34. Спосіб лікування раку, що включає (а) введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції, що включає сполуку за п. 1 і (б) проведення терапії, вибраної з променевої терапії і хіміотерапії.

35. Спосіб за п. 34, де названа хіміотерапія включає мітотичний інгібітор.

36. Спосіб за п. 35, де названа хіміотерапія включає мітотичний інгібітор, вибраний з паклітакселу, доцетакселу, вінкрістину, вінбластину, вінорельбіну і вінфлуніну.

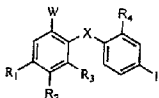
Винахід стосується діариламінів, таких як заміщені 1-гетероциклічні діариламіни.

МЕК ензими являють собою кінази двоїстої специфіки, залучені, наприклад, у імунomodulatory, запалення і захворювання, зв'язані з проліферацією, такі як рак і респіратор.

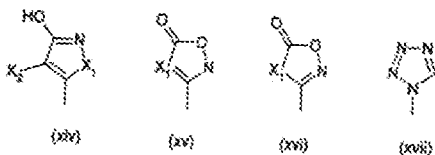
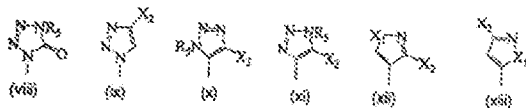
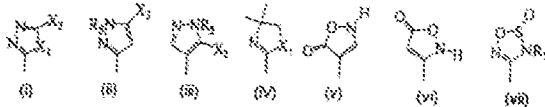
Захворювання, зв'язані з проліферацією, обумовлені дефектом у внутрішньоклітинній сигнальній системі чи в механізмі сигнальної трансдукції деяких білків. Дефекти включають зміну або внутрішньої активності, або клітинної концентрації одного чи декількох сигнальних білків у сигнальному каскаді. Клітина може продукувати фактор росту, який підкоряє її власні рецептори, у результаті утворюється автокринична петля, яка продовжує стимуляцію проліферації. Мутації або надмірне вираження внутрішньоклітинних сигнальних білків може призвести до помилкових мітогенних сигналів усередині клітини. Деякі з загальних мутацій приводять до генного кодування білка, відомому як Ras, G-білок, який активований, коли зв'язаний з GTP і інактивованій, коли зв'язаний з GDP. Вищезгадані рецептори фактору росту і інші мітогенні рецептори, коли вони активовані, приводять до Ras перетворення від GDP-зв'язаного положення до GTP-зв'язаного положення. Цей сигнал є абсолютною передумовою для проліферації в більшості типів клітин. Дефекти в такій сигнальній системі, особливо в деактивованому Ras-GTP комплексі, присутні звичайно при раку і приводять до сигнального каскаду нижче постійно активованого Ras.

Активованій Ras приводить у свою чергу до активації каскаду серин/треонін кіназ. Одна з груп кіназ, відома тим, що потребує активного Ras-GTP для своєї власної активації, є Raf-сімейством. Вони у свою чергу активують MEK (наприклад, MEK<sub>1</sub> і MEK<sub>2</sub>), які потім активують MAP кіназу, ERK (ERK<sub>1</sub> і ERK<sub>2</sub>). Активація MAP кінази мітогенами виявляється суттєвою для проліферації; значна активація цієї кінази є достатньою, щоб викликати клітинну трансформацію. Блокада спадного Ras сигналу, наприклад при використанні домінантного негативного Raf-1 білка, може цілком інгібувати мітогенез, породжений або з рецепторів поверхні клітин, або з пухлинородних Ras мутантів. Хоча Ras не містить у собі протеїн - кіназу, він бере участь в активації Raf і інших кіназ, найбільше ймовірно через механізм фосфорилювання. Один раз проактивовані Raf і інші кінази фосфорилюють MEK на два близько розташованих залишки серину S<sup>218</sup> і S<sup>222</sup> у випадку MEK-1, що є необхідною умовою для активації MEK як кінази. MEK у свою чергу фосфорилює MAP кіназу на тирозин Y<sup>185</sup> і залишок треоніну T<sup>183</sup>, розділені однією амінокислотою. Це подвійне фосфорилювання активує MAP кіназу принаймні в 100 разів. Активована MAP кіназа може потім каталізувати фосфорилювання великої кількості білків, включаючи деяке число факторів транскрипції чи інших кіназ. Сукупність цих фосфорилювань MAP кіназ є мітогенно активною для чутливих білків, таких як кіназа, фактор транскрипції чи інший клітинний білок. На доповнення до Raf-1 і MEK, інші кінази активують MEK, і MEK сам по собі, виявляється сигнальною інтегруючою кіназою. Сучасне розуміння полягає в тому, що MEK виявляє високу специфічність для фосфорилювання MAP кінази. Фактично не один субстрат для MEK не відрізняється від MAP кінази, дотепер це було показано на ERK, і MEK не фосфорилює білки, основані на послідовно фосфорилюваній MAP кіназі, або навіть фосфорилює денатуровану MAP кіназу. MEK також виявляється міцно зв'язаним з MAP кіназою перш ніж фосфорилює її; вважають, що фосфорилювання MAP кінази MEK може потребувати попередньої сильної взаємодії між двома білками. Можливо, обидві ці вимоги і незвичайна специфічність MEK припускають можливість існування достатніх розходжень в їх механізмах дії стосовно інших білкових кіназ, які селективно інгібують MEK, ймовірно що діючі через алостеричні механізми, а не через звичайну блокаду ATP з'єднувального сайту.

Винахід стосується сполуки нижченаведеної формули (I):



W - одна з наступних формул (i)-(xii):  
X-NH-



X<sub>1</sub> - O, S чи NR<sub>F</sub>.

X<sub>2</sub> - OH, SH чи NHR<sub>E</sub>. Кожне з R<sub>F</sub> і R<sub>E</sub> - H чи C<sub>1-4</sub>-алкіл; кожне з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно обрані з H, F, NO<sub>2</sub>, Br і Cl; R<sub>1</sub> також може бути SO<sub>2</sub>NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>, чи R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, складають індол, ізоіндол, бензофуран, бензотіофен, індазол, бензімідазол чи бензтіоазол. R<sub>3</sub> - обраний з H і F; Кожний з R<sub>G</sub>, R<sub>H</sub> і R<sub>4</sub> незалежно обраний з H, Cl і CH<sub>3</sub>. R<sub>5</sub> - H чи C<sub>1-4</sub>-алкіл. Кожен вуглеводневий описаний вище радикал необов'язково заміщений 1-3 замісниками, обраними незалежно з групи галоген, гідроксил, аміно,

(аміно)сульфоніл і NO<sub>2</sub>. Кожен описаний вище гетероциклічний радикал необов'язково заміщений 1-3 замісниками, обраними незалежно з групи галоген, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-4</sub>-алкеніл, C<sub>3-4</sub>-алкініл, феніл, гідроксил, аміно, (аміно)сульфоніл і NO<sub>2</sub>, де кожен замісник алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл чи феніл у свою чергу необов'язково заміщені 1-2 замісниками, обраними незалежно з групи галоген, C<sub>1-2</sub>-алкіл, гідроксил, аміно і NO<sub>2</sub>. Винахід також стосується фармацевтично прийнятної солі чи C<sub>1-8</sub>-ефіру досліджуваної сполуки. Наприклад досліджувані спиртові сполуки можуть утворювати ефіри, що мають структуру одержувану шляхом заміщення водню з гідроксильної групи на -C(=O)C<sub>1-7</sub>-ацильну групу.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає (а) бензогетероцикл і (b) фармацевтично прийнятний носій.

Далі винахід стосується способу лікування проліферативних захворювань, таких як рак, рестеноз, псоріаз, аутоімунна хвороба й атеросклероз. Інші аспекти винаходу включають способи лікування МЕК-обумовлених (включаючи gas-обумовлені) ракових захворювань, або солідного, або кровотворного. Приклади раку включають рак прямої кишки (колоректальний рак), рак шийки матки (цервікальний рак), рак молочної залози, рак яєчників, рак мозку, гостра лейкемія, рак шлунка, недрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози і рак нирки. Подальші аспекти винаходу включають способи лікування або зниження симптомів відторгнення ксенотрансплантатів (клітини(ток), органа, кінцівки, чи шкіри трансплантата кісткового мозку), остеоартритів, ревматоїдних артритів, кістозних фіброзів, ускладнених діабетів (включаючи ретинопатичний діабет і нефропатичний діабет), гепатомегалії (збільшення печінки), кардіомегалії, інсульту (такого як гострий осередковий ішемічний інсульт і велика церебральна ішемія), серцевої недостатності, септичного шоку, астми, хвороби Альцгеймера. Сполуки за винаходом є також придатними в якості антивірусних агентів для лікування вірусних інфекцій, таких як HIV, гепатит (B) вірус (HBV), людська вірусна папілома (HPV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна-Барра. Ці способи включають етап уведення пацієнту, що потребує такого лікування чи страждає від такого захворювання чи стану, фармацевтично ефективною кількістю сполуки, що заявляється, або фармацевтичної композиції на його основі. Переважно, у вищеописаних способах лікування, сполука за винаходом являє собою селективний МЕК інгібітор.

Винаходи також стосуються способів комбінованої терапії, таких як спосіб лікування раку, що включає проведення рентгенотерапії чи хіміотерапії, наприклад, з використанням мітотичних інгібіторів, таких як таксан чи вінка алкалоїд. Приклади мітотичних інгібіторів включають паклітаксел, доцетаксел, вінкрістин, вінбластин, вінорельбін і вінфлунін. Інші терапевтичні комбінації включають МЕК інгібітор за даним винаходом й антиканцерогенний агент, такий як цісплатина, 5-фторурацил чи 5-фтор-2-4(1H,3H)-піримідиніон (5 FU), флутамід і гемцитабін.

Хіміотерапія або рентгенотерапія можуть бути проведені до, одночасно чи після введення сполуки, що заявляється, відповідно до потреб пацієнта.

Винахід також характеризує синтетичні способи і синтетичні проміжні засоби, розкриті тут.

Інші аспекти винаходу наводяться нижче в описі, прикладах і домаганнях.

Винахід стосується сполук діариламіну, фармацевтичних композицій на їх основі і способів використання таких сполук і композицій.

Відповідно до першого аспекту винаходу, сполуки являють собою МЕК інгібітори. Аналіз МЕК інгібування включає каскадний аналіз для інгібіторів MAP кіназ шляхом, описаним зі стовпчика 6, рядок 36, до стовпчика 7, рядок 4 у патенті США №5,525,625 і МЕК аналіз in vitro у стовпчику 7, рядка 4-27 цього ж патенту, повне розкриття якого наводиться як посилання (див. також нижченаведені приклади 9-12).

#### A. Терміни

Деякі терміни визначаються нижче при їхньому вживанні в межах даного опису.

Алкільні групи включають аліфатичні групи (тобто вуглеводневі структури радикалів, що містять атоми водню і вуглецю) з вільною валентністю. Алкільні групи передбачають включення прямих ланцюжків і розгалужених структур. Приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, н-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, 2,3-диметилпропіл, гексил, 2,3-диметилгексил, 1,1-диметилпентил, гептил і октил. Циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

Алкільні групи можуть бути заміщені 1,2,3 чи більш замісниками, які незалежно обрані з групи, що включає галоген (фтор, хлор, бром чи йод), гідрокси, аміно, алкокси, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, арил, арилокси, ариалкілокси, гетероциклічний радикал і (гетероциклічний радикал)окси. Конкретні приклади включають фторметил, гідроксиетил, 2,3-дигідроксиетил, (2- чи 3-фураніл)етил, циклопропілметил, бензил оксиетил, (3-піридиніл)метил, (2- чи 3-фураніл)метил, (2-тієніл)етил, гідроксипропіл, аміноциклогексил, 2-диметиламінобутил, метоксиметил, N-піридинілетил, діетиламіноетил і циклобутилметил.

Алкенільні групи аналогічні алкільним групам, але мають, принаймні, один подвійний зв'язок (два сполучених sp<sup>2</sup> атоми вуглецю). У залежності від місця розташування подвійного зв'язку і замісників, якщо вони є, геометрія подвійного зв'язку може бути такою, що замісники знаходяться з протилежного (E) чи з одного боку (Z) від подвійного зв'язку -ціс чи транс ізомери. Подібним чином алкінільні групи мають, принаймні, один потрійний зв'язок (два сполучених sp атоми вуглецю). Ненасичені алкенільні чи алкінільні групи можуть мати одну чи більш подвійних чи потрійних зв'язків, відповідно, чи їх комбінацію; подібно алкільним групам ненасичені групи можуть являти собою прямі чи розгалужені ланцюжки, і вони можуть мати замісники як описано вище для алкільних груп, і як буде розкрито в прикладах. Приклади алкенілів, алкінілів і заміщених форм включають ціс-2-бутеніл, транс-2-бутеніл, 3-бутиніл, 3-феніл-2-пропініл, 3-{2'-фторфеніл}-2-пропініл, 3-метил(5-феніл)-4-пентиніл, 2-гідрокси-2-пропініл, 2-метил-2-пропініл, 2-пропеніл, 4-гідрокси-3-бутиніл, 3-(3-фторфеніл)-2-пропініл і 2-метил-2-пропеніл. У формулі (I) алкенільні й алкінільні групи можуть бути, наприклад, C<sub>2-4</sub> чи C<sub>2-8</sub>, переважно C<sub>3-4</sub> чи C<sub>3-8</sub>.

Найбільш загальні формули заміщених вуглеводневих радикалів включають гідроксиалкіл, гідроксиалкеніл, гідроксиалкініл, гідроксициклоалкіл, гідроксиарил і відповідні форми приєднаних аміно-, галоген- (наприклад, фтор-, хлор- чи бром-), нітро-, алкіл-, феніл-, циклоалкіл- і т.д., чи комбінацій замісників.

Тому, відповідно до формули (I), заміщені алкіли включають гідроксиалкіл, аміноалкіл, нітроалкіл, галогеналкіл, алкілалкіл (розгалужені алкіли, такі як метилпентил), (циклоалкіл)алкіл, фенілалкіл, алкокси, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, арилалкіл, арилоксиалкіл, арилалкілоксиалкіл, (гетероциклічний радикал)алкіл і (гетероциклічний радикал)оксиалкіл. Так R<sub>1</sub> включає гідроксиалкіл, гідроксиалкеніл, гідроксиалкініл, гідроксициклоалкіл, гідроксиарил, аміноалкіл, аміноалкеніл, аміноалкініл, аміноциклоалкіл, аміноарил, алкілалкеніл, (алкіларил)алкіл, (галогеноарил)алкіл, (гідроксиарил)алкініл і так далі. Подібним чином, R<sub>A</sub> включає гідроксиалкіл і аміноарил, R<sub>B</sub> включає гідроксиалкіл і аміноалкіл і гідроксиалкіл(гетероциклічний радикал)алкіл.

Гетероциклічні радикали, які включають гетероарил, але не обмежені їм, включають: фурил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіофеніл, тіазоліл, піроліл, імідазоліл, 1,3,4-триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл і їх неароматичні аналоги. Подальші приклади гетероциклічних радикалів включають піперидил, хіноліл, ізотіазоліл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіроліл, піролідиніл, октагідроіндоліл, октагідробензотіофураніл і октагідробензофураніл.

Селективні інгібітори MEK1 чи MEK2 являють собою такі сполуки, які інгібують відповідно MEK1 чи MEK2 ензими, без істотного інгібування інших ензимів, таких як МКК3, PKC, Cdk2A, фосфорилазу кіназу, EGF і PDGF рецепторні кінази і C-src. Загалом селективні MEK1 чи MEK2 інгібітори мають IC<sub>50</sub> для MEK1 і MEK2, що становить, принаймні, одну п'ятидесяту (1/50) від IC<sub>50</sub> для одного з перерахованих вище інших ензимів. Переважно, селективний інгібітор має показник IC<sub>50</sub>, який становить, принаймні, 1/100, краще 1/500 і ще краще 1/1000, 1/5000 чи менш, ніж показник IC<sub>50</sub> чи для одного, чи для більшого числа перерахованих вище ензимів.

#### Б. Сполуки

Один вид сполук, розкритих відповідно до ознак винаходу, відображений у формулі (I) у розділі СУТЬ ВИНАХОДУ.

Варіанти реалізації винаходу включають сполуки, де: (a) R<sub>1</sub> - бром чи хлор; (b) R<sub>2</sub> - фтор; (c) R<sub>3</sub>-H; (d) кожний з R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>-H; (e) кожний із R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> - фтор; (f) R<sub>1</sub> - бром; (g) кожний з R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> - P; (h) R<sub>2</sub> - нітро; (i) R<sub>3</sub>-H; (j) R<sub>4</sub> - хлор; (k) R<sub>4</sub> - метил; (l) R<sub>5</sub>-H; (m) R<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>; (n) X<sub>1</sub>-O чи S; (o) X<sub>1</sub>-NH чи NCH<sub>3</sub>; (p) X<sub>2</sub>-OH, SH чи NH<sub>2</sub>; (q) X<sub>2</sub>-OH; (r) X<sub>2</sub>-NHRe; чи (s) R<sub>4</sub>-H; (t) R<sub>4</sub>-хлор чи метил; або їх комбінації.

Переважно, коли один із замісників у гетероциклічному радикалі був алкенільною чи алкінільною групою, з подвійним чи потрійним зв'язком, відповідно, з несміжною точкою приєднання, у випадку, якщо це гетероатом. Наприклад, у такому випадку замісник являє собою переважно проп-2-ініл чи бут-2 чи 3-еніл, і менш переважно проп-1-ініл чи бут-1-еніл.

Приклади сполук включають: [5-фтор-2-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [2,3-дифтор-6-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; (4-йод-2-метил-феніл)-[2,3,4-трифтор-6-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-амін; [4-бром-2,3-дифтор-6-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [5-фтор-4-нітро-2-(1H-тетразол-5-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [2-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-5-фтор-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-2,3-дифтор-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-2,3,4-трифтор-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [4-бром-6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-2,3-дифтор-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [2-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-5-фтор-4-нітро-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніл-аміно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-ол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-ол і 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-ол.

Наступні приклади включають: 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламін; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламін; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іламін; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]тіадіазол-2-тіол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-тіол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-тіол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл] 4H-[1,2,4]триазол-3-тіол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-

метил-феніламіно)-феніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-тіол і 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-4H-[1,2,4]триазол-3-тіол.

Додаткові приклади являють собою 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-ізотіазол-3-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-ізоксазол-3-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-піразол-3-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-піразол-3-ол; 5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-піразол-3-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-піразол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізотіазол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітрофеніл]-ізотіазол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-ізоксазол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1-метил-1H-піразол-3-ол; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1-метил-1H-піразол-3-ол; 1-метил-4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-піразол-3-ол; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1-метил-1H-піразол-3-ол і 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-1-метил-1H-піразол-3-ол.

Винахід також стосується наступних сполук, таких як: 5-[2-(2-аміно-4-йод-феніламіно)-4-фтор-феніл]-1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йод-феніламіно)-3,4-дифтор-феніл]-1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йод-феніламіно)-3,4,5-трифтор-феніл]-1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йод-феніламіно)-5-бром-3,4-дифтор-феніл]-1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[2-(2-аміно-4-йод-феніламіно)-4-фтор-5-нітрофеніл]-1-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ол; 3-метил-5-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-3H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ол; 5-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2-метил-2H-піразол-3-ол; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2-метил-2H-піразол-3-ол; 2-метил-4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2H-піразол-3-ол; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2-метил-2H-піразол-3-ол; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-2-метил-2H-піразол-3-ол; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-метил-4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4-метил-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-4-метил-1,4-дигідро-тетразол-5-он; 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніламін]-1H-[1,2,3] триазол-4-ол; 1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 1-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-ол; 1-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-ол і 1-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-ол.

Подальші приклади за винаходом включають: 3-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2H-ізоксазол-5-он; 3-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2H-ізоксазол-5-он; 3-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2H-ізоксазол-5-он; 3-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-2H-ізоксазол-5-он; [5-фтор-2-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [2,3-дифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-фент)-амін; (4-йод-2-метил-феніл)-[2,3,4-трифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-амін; [4-бром-2,3-дифтор-6-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; [5-фтор-4-нітро-2-(2-оксо-2,3-дигідро-[1,2,3,5]оксатіадіазол-4-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін; 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-ізоксазол-5-он; 4-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-ізоксазол-5-он; 4-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-ізоксазол-5-он; 4-[5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4H-ізоксазол-5-он; і 4-[4-фтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-нітро-феніл]-4H-ізоксазол-5-он.

Подальші сполуки, де R<sub>1</sub> може також бути SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>n</sub>, чи R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з бензольним кільцем, до якого вони приєднані, складають індол, ізоіндол, бензофуран, бензотіофен, індазол, бензімідазол чи бензтіоазол включають наступні групи.

Група 1

- (1) 2-фтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензосульфонамід
- (2) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2-фтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-N-метил-бензосульфонамід
- (3) 2,3-дифтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-N,N-диметил-бензосульфонамід
- (4) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2,3-дифтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-N-метил-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензосульфонамід
- (5) 2-фтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(4-йод-феніламіно)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етил]-бензосульфонамід
- (6) N-(2-диметіламіно-етил)-2-фтор-5-(5-гідрокси-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(4-йод-феніламіно)-N-метил-бензосульфонамід

Група 2





- (6) 2-фтор-5-(4-йод-феніламіно)-4-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-тетразол-1-іл)-бензосульфонамід
- Група 20
- (1) 2-фтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (2) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2-фтор-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (3) 2,3-дифтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (4) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2,3-дифтор-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (5) 2-фтор-4-(4-йод-феніламіно)-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (6) 2-фтор-5-(4-йод-феніламіно)-4-(2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- Група 21
- (1) 2-фтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (2) 2,6-дифтор-3-(4-йод-феніламіно)-4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (3) 2,3-дифтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (4) 2-фтор-4-(4-йод-феніламіно)-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (5) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2,3-дифтор-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- (6) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2-фтор-N-метил-5-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)-бензосульфонамід
- Група 22
- (1) 2-фтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- (2) 2,6-дифтор-3-(4-йод-феніламіно)-4-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- (3) 2,3-дифтор-4-(4-йод-2-метил-феніламіно)-5-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- (4) 2-фтор-4-(4-йод-феніламіно)-5-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- (5) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2,3-дифтор-5-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- (6) 4-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2-фтор-5-(5-оксо-2,5-дигідро-ізоксазол-3-іл)-бензосульфонамід
- Група 23
- (1) 5-[6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-1H-бензімідазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (2) 5-[6-(4-йод-феніламіно)-бензофуран-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (3) 5-[7-фтор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензоксазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (4) 5-[5-(4-йод-феніламіно)-бензофуран-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (5) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-фтор-1,3-дигідро-ізобензофуран-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (6) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-1-метил-1H-бензімідазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- Група 24
- (1) 5-[2-аміно-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-1H-бензімідазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (2) 5-[6-(4-йод-феніламіно)-бензо[b]тіофен-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (3) 5-[7-фтор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензотіазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (4) 5-[5-(4-йод-феніламіно)-бензо[b]тіофен-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (5) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-фтор-1,3-дигідро-бензо[c]тіофен-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (6) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-2,1,3-бензотіадіазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- Група 25
- (1) 5-[2-аміно-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензотіазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (2) 5-[6-(4-йод-феніламіно)-1H-індол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (3) 5-[7-фтор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензотіазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (4) 5-[5-(4-йод-феніламіно)-1H-індол-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (5) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (6) 5-[5-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-1H-індазол-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- Група 26
- (1) 5-[2-аміно-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензотіазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (2) 5-[6-(4-йод-феніламіно)-1H-індол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (3) 5-[7-фтор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензоксазол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (4) 5-[5-(4-йод-феніламіно)-бензоксазол-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (5) 5-[6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- (6) 5-[5-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-1H-індазол-6-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-ол
- C. Синтез

Вищезазначені сполуки можуть бути синтезовані відповідно до схем 1-25 чи їх аналогічних варіантів. Ці стратегії синтезу пояснюються далі в нижченаведених прикладах 1-8. Розчинник при синтезі зі сполуки 4 у сполуку 5 за схемою 1 являє собою толуол (фенілметан).

Схема 1

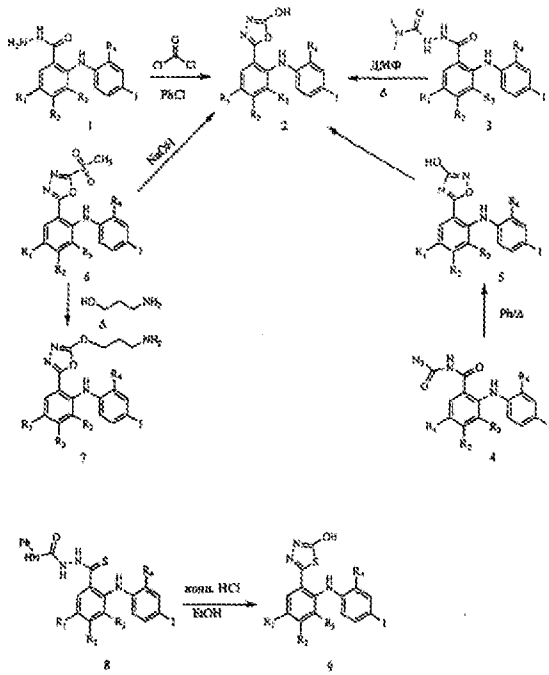


Схема 2

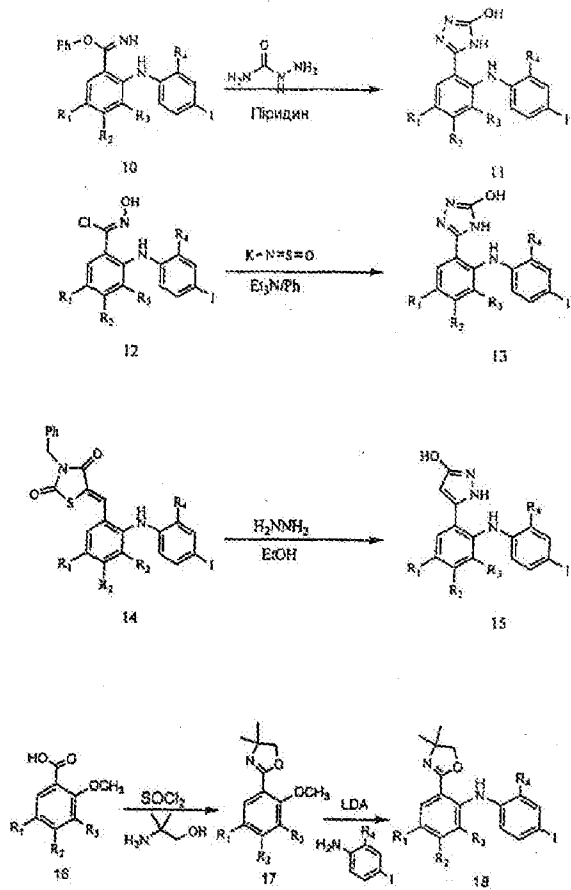


Схема 3

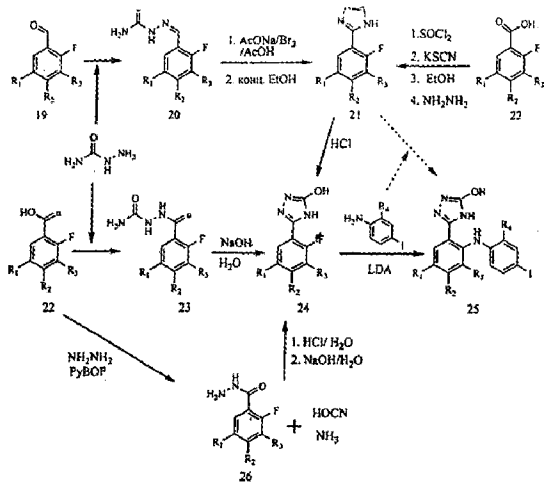


Схема 4

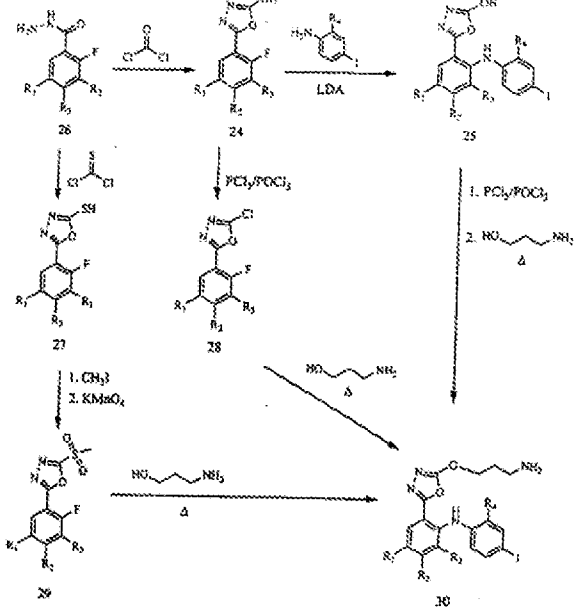


Схема 5

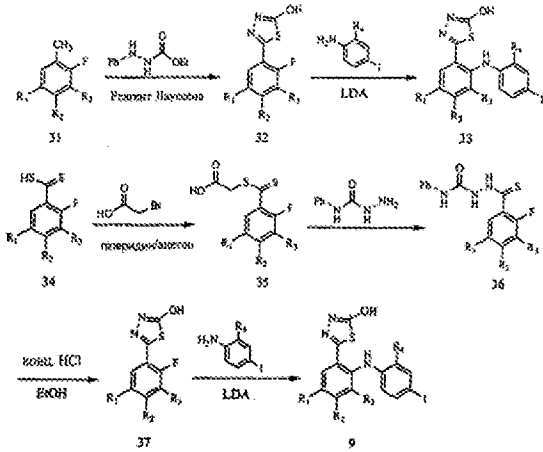


Схема 6

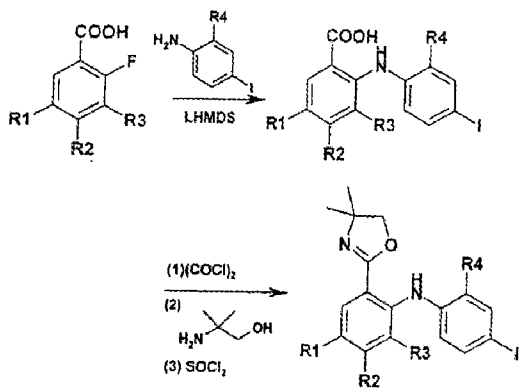


Схема 7

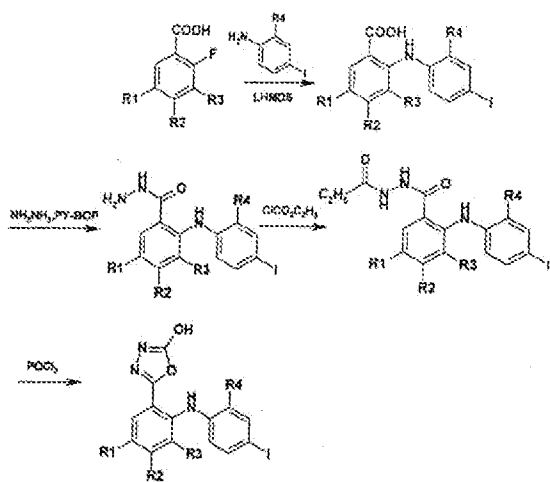


Схема 8

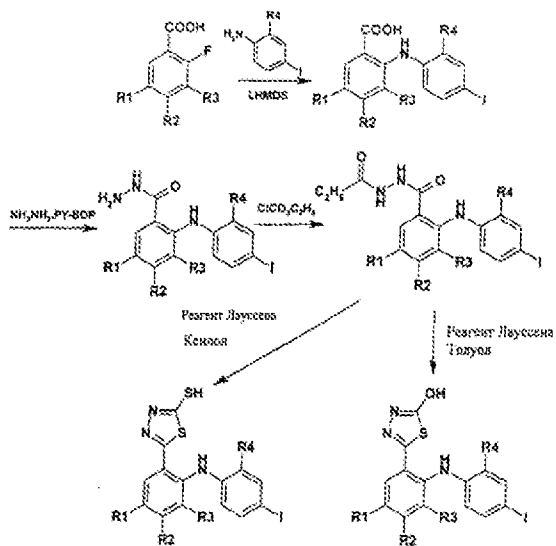


Схема 9

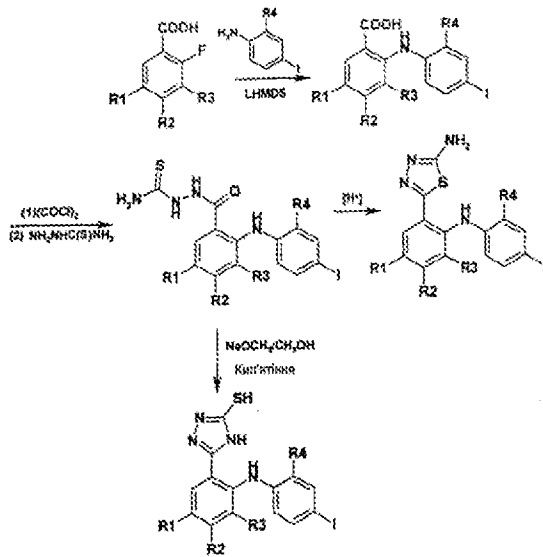


Схема 10

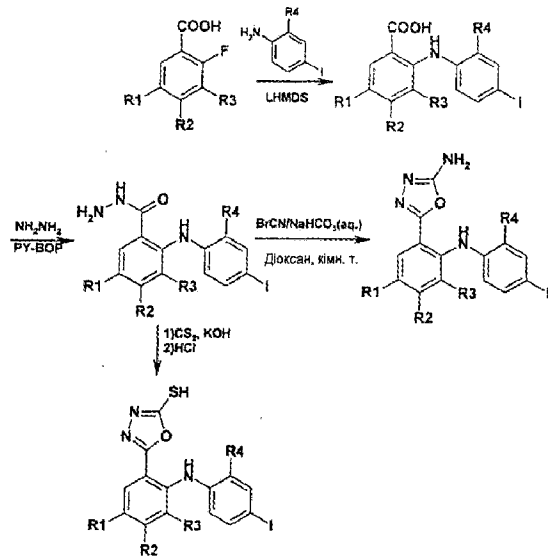


Схема 11

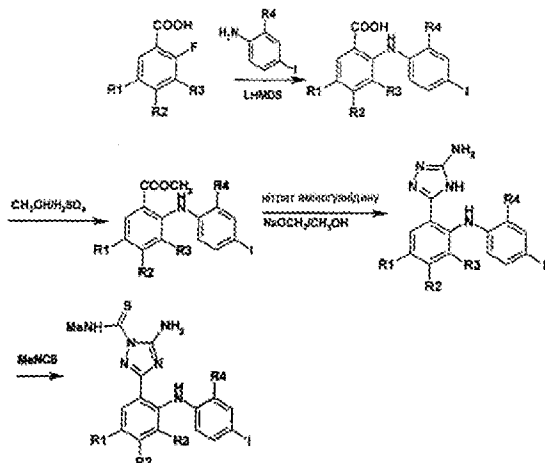


Схема 12

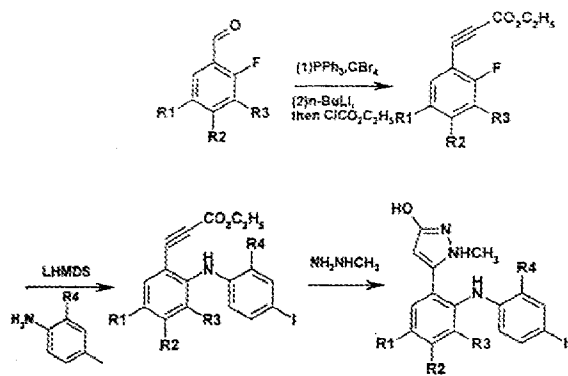


Схема 13

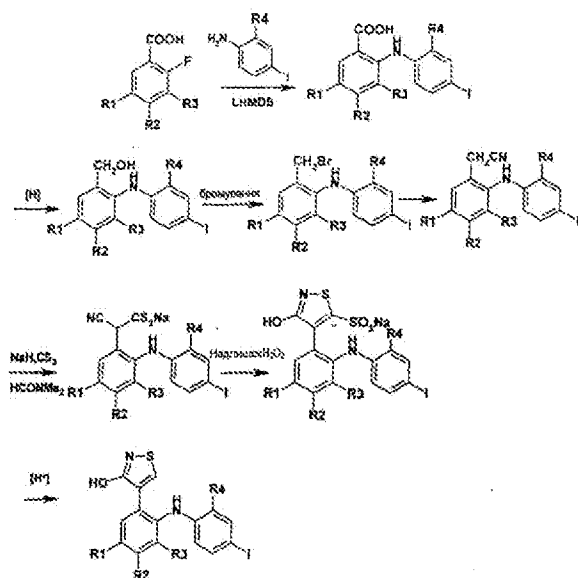


Схема 14

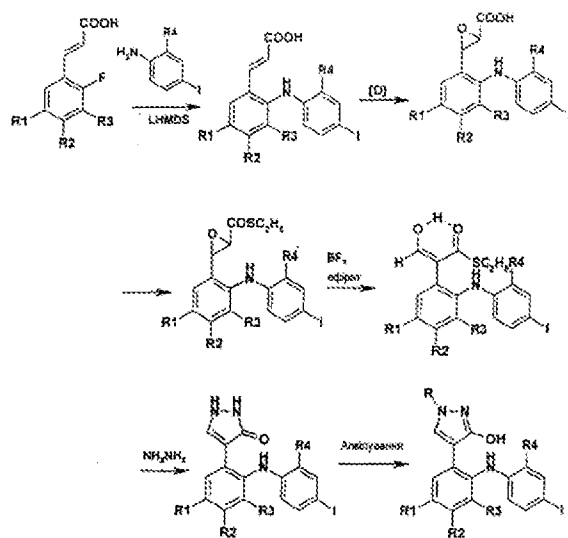


Схема 15

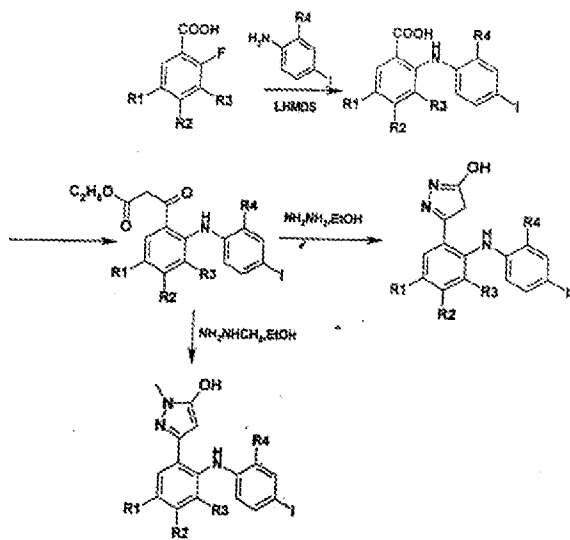
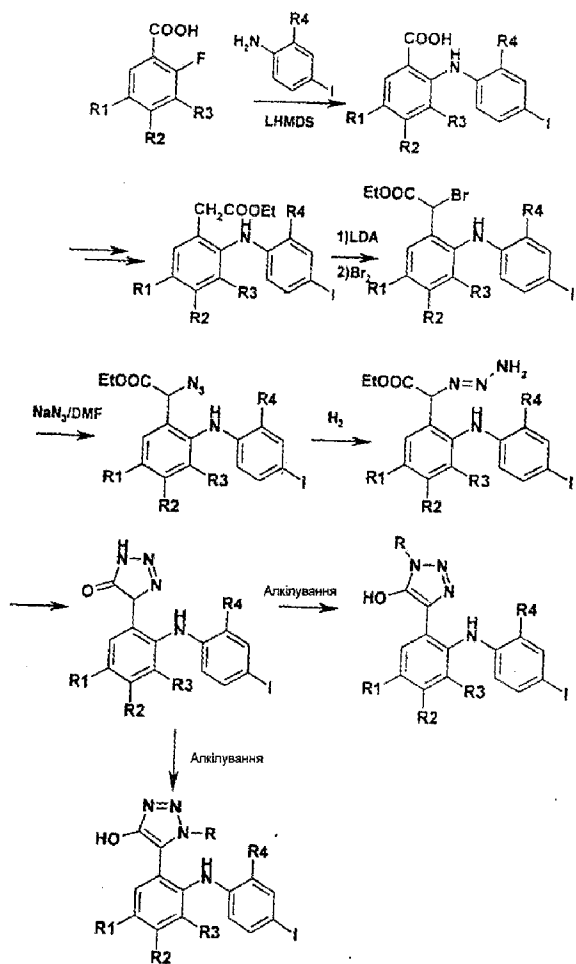
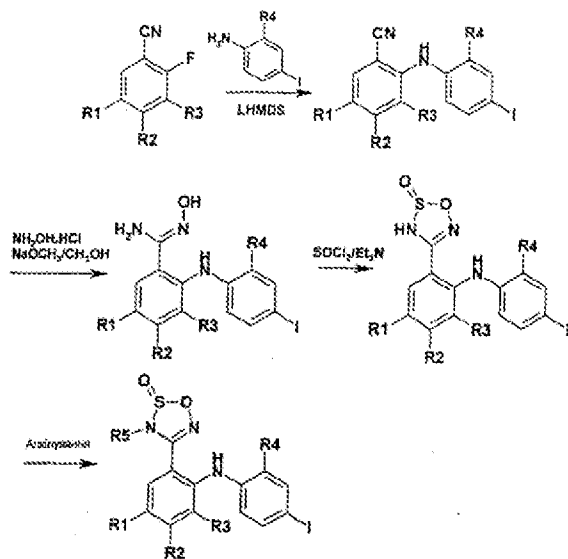


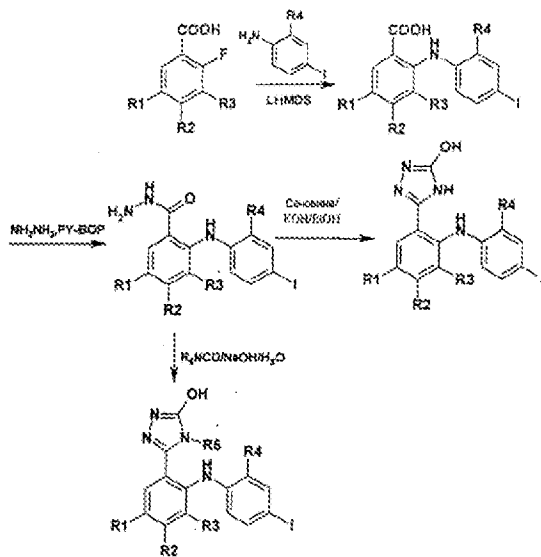
Схема 16



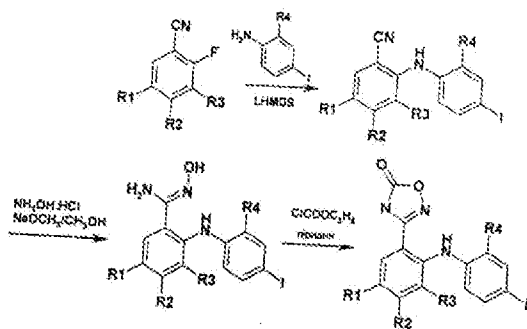
Chem 17



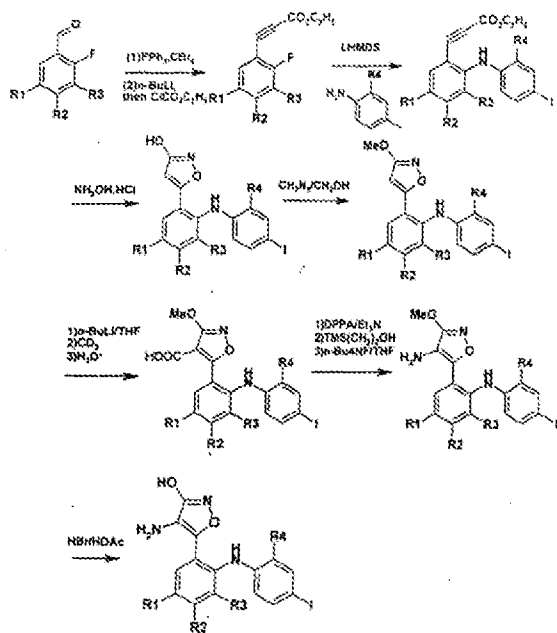
Chem 18



Chem 19



Cx6m2 20



Cx6m2 21

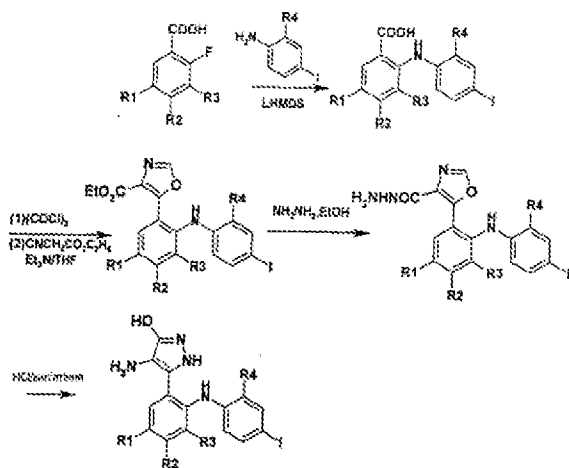
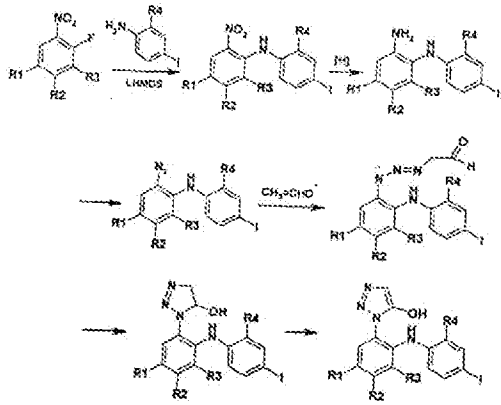


Схема 22



Алтернативный синтез:

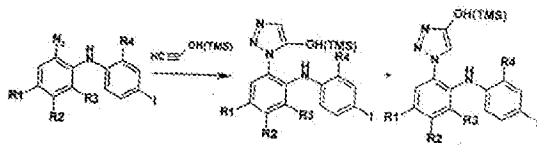
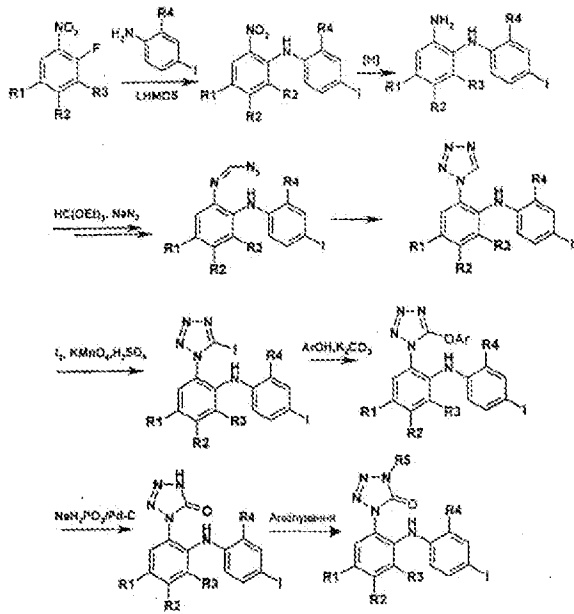
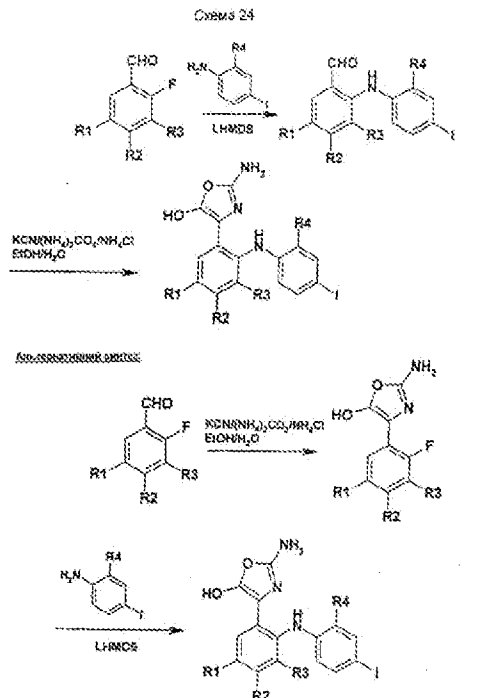


Схема 23





#### Д. Використання

Сполуки, що заявляються, придатні як для профілактики, так і для терапевтичного лікування захворювань чи станів, як зазначено в розділі СУТЬ ВИНАХОДУ, а також захворювань чи станів модульованих МЕК каскадом. Приклади включають інсульт, серцеву недостатність, остеоартрит, ревматоїдний артрит, відторгнення органічного трансплантата і різні пухлини, такі як пухлина яєчника, легені, підшлункової залози, мозку, простати і прямої кишки.

##### 1. Дози

Фахівці в даній області здатні визначити відповідно до відомих методів придатну дозу для пацієнтів, приймаючи в розрахунок такі фактори як вік, вага, загальний стан здоров'я, симптоми, що вимагають лікування, і використання інших препаратів. В основному ефективну кількість становить від 0,1 до 1000мг/кг/день, переважно 1-300мг/кг ваги тіла, і щоденні дози становлять від 10 до 5000мг для дорослої людини з нормальною вагою. Доступні в торгівлі капсули чи інші форми (такі як рідини чи таблетки, покриті плівкою) вагою 100мг, 200мг, 300мг чи 400мг можуть увести відповідно до розкритих способів.

##### 2. Сполуки

Форми одиничних доз включають таблетки, капсули, драже, порошки, гранули, водні і неводні пероральні розчини і суспензії і парентеральні розчини, розфасовані в ємності, адаптовані для розподілу на окремі дози. Форми одиничних доз можуть також бути адаптовані для різних способів введення, включаючи форми з контрольованим вивільненням, такі як підшкірні імпланти. Способи введення включають пероральне, ректальне, парентеральне (внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне), внутрішньопорожнинне, внутрішньовагінальне, внутрішньочеревне, внутрішньоміхурове, місцеве (краплі, порошки, мазі, гелі чи крем) введення й інгаляцію (розпилення в рот чи у ніс).

Парентеральні форми включають фармацевтично прийнятні водні чи неводні розчини, дисперсії, суспензії, емульсії і стерильні порошки для їх приготування. Приклади носіїв включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь), рослинні масла і прийнятні для введення органічні ефіри, такі як етилолеат. Плинність може бути підтримана використанням оболонки, такої як лецитин, ПАВ чи підтримуванням придатних розмірів частинки. Носії для твердих лікарських форм включають а) наповнювачі чи зв'язуючі, б) зволожувач, г) дезінтегрувальні агенти, д) сповільнювачі розчинення, е) прискорювачі абсорбції, ж) адсорбенти, з) мастила, і) буферні агенти і к) пропеленти.

Композиції можуть також містити допоміжні речовини, такі як консервуючі, змочувальні, емульгуючі й розпушуючі агенти; антимікробні агенти, такі як парабени, хлорбутанол, фенол і сорбінова кислота; ізотонічні

агенти, такі як цукор чи хлорид натрію; агенти, що пролонгують абсорбцію, такі як моностеарат алюмінію і желатин; і агенти, що підсилюють абсорбцію.

### 3. Споріднені сполуки

Винахід охоплює досліджувані сполуки і споріднені близькі фармацевтично прийнятні форми цих сполук, таких як солі, ефіри, аміді, гідрати чи їх сольватні форми; приховані чи протекторні форми; і рацемічні суміші чи енантіомери, або оптично чисті форми.

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри й аміді включають солі карбонових кислот (наприклад, C<sub>1-8</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил чи неароматичні гетероцикли), амінокислотні-адитивні солі, ефіри й аміді, які при прийнятному співвідношенні вигода/ризик є фармакологічно ефективними і придатними для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної токсичності, подразнення чи алергічної реакції. Представлені солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюгогептонат, лактіобіонат і лаурилсульфонат. Сюди можуть бути включені лужні метали і лужноземельні катіони, такі як натрій, калій, кальцій і магній, також як нетоксичний амоній, четвертинний амоній і катіони аміну (органічні аміни), такі як тетраметиламоній, метіламін, триметіламін і етіламін. Дивися, наприклад, S.M.Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J.Pharm. ScL, 1977, 66:1-19, який включений тут як посилання. Представлені у винаході фармацевтично прийнятні аміді включають їх похідні з аміаку, первинні C<sub>1-6</sub>-алкіламіни і вторинні ди(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміни. Вторинні аміни включають 5- чи 6-членні гетероциклічні чи гетероароматичні кільця, що містять, принаймні, один атом азоту і необов'язково 1 чи 2 додаткових гетероатома. Кращі аміді являють собою похідні з аміаку, первинні C<sub>1-3</sub>-алкіламіни, і ди(C<sub>1-2</sub>-алкіл)аміни. Представлені у винаході фармацевтично прийнятні ефіри включають C<sub>1-7</sub>-алкіл, C<sub>5-7</sub>-циклоалкіл, феніл і феніл(C<sub>1-6</sub>)алкілові ефіри. Кращі ефіри такі, що включають метилові ефіри.

Винахід також включає досліджувані сполуки, що мають одну чи декілька функціональних груп (наприклад, гідроксил, аміно чи карбоксил), замаскованих шляхом захисної групи. Деякі з цих замаскованих чи захищених сполук є фармацевтично прийнятними, інші будуть придатні в якості проміжних сполук. Синтезовані проміжні сполуки і процеси, що розкриваються тут, і їх основні модифікації, також включені в межі винаходу.

#### ЗАХИСНІ ГІДРОКСИЛЬНІ ГРУПИ

Захисні гідроксильні групи включають: прості і складні ефіри і захист для 1,2- і 1,3-діолів. Ефірні захисні групи включають: метил, заміщені метилові ефіри, заміщені етилові ефіри, заміщені бензилові ефіри, силілові ефіри і силілові ефіри, перетворені в інші функціональні групи.

#### Заміщені метилові ефіри

Заміщені метилові ефіри включають: метоксиметил, метилтіометил, трет-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил, бензилоксиметил, п-етокси-бензилоксиметил, (4-метоксифеноксид)метил, гваяколметил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силоксиметил, 2-метоксиетоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл S,S-діоксид, 1-[(2-[хлор-4-метил]феніл)-4-метоксипіперидин-4-іл], 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл і 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-етанобензофуран-2-іл.

#### Заміщені етилові ефіри

Заміщені етилові ефіри включають: 1-етоксиетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксиметил, 1-метил-1-бензилоксидетил, 1-метил-1-бензилоксид-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, п-хлорфеніл, п-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл і бензил.

#### Заміщені бензилові ефіри

Заміщені бензилові ефіри включають: п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-ціанобензил, п-фенілбензил, 2- і 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-окси, дифенілметил, п,п'-динітробензидрил, 5-добензосубірил, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, п-метоксифенілдифенілметил, ди(п-метоксифеніл)фенілметил, три-(п-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилокси)фенілдифенілметил, 4,4',4"-тріс(4,5-дихлорфталімідифеніл)метил, 4,4',4"-тріс(левуліноілоксифеніл)метил, 4,4',4"-тріс(бензоілоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-ілметил)біс(4',4"-диметоксифеніл)-метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піреніл-метил, 9-антрил, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитіолан-2-іл і бензісотіазоліл S,S-діокси.

#### Силілові ефіри

Силілові ефіри включають: триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, диметилгексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трибензилсиліл, три-п-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл і трет-бутилметокси-фенілсиліл.

#### ЕФІРИ

Захисні ефірні групи включають: складні ефіри, карбонати, допоміжні продукти для розщеплення, змішані ефіри і сульфонати.

#### Складні ефіри

Приклади захисних ефірів включають: форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенілметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, п-Р-фенілацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат (левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат, півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенілбензоат і 2,4,6-триметилбензоат(мезитолат).

#### Карбонати

Карбонати включають: метил, 9-фторенілметил, етил, 2,2,2-трихлоретил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(фенілсульфоніл)етил, 2-(трифенілфосфоніо)етил, ізобутил, вініл, аліл, п-нітрофеніл, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, S-бензилтіокарбонат, 4-етокси-1-нафтил і метилдитіокарбонат.

Допоміжні продукти для розщеплення

Приклади допоміжних продуктів для розщеплення захисних груп включають: 2-йодбензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензол-сульфонат, 2-(метилтіометокси)етил карбонат, 4-(метилтіометокси-метил)бензоат і 2-(метилтіометоксиметил)бензоат.

Змішані ефіри

На доповнення до наведених вище класів змішані ефіри включають: 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил)феноксиацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксиацетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукцинат, (Е)-2-метил-2-бутенат(тіглоат), о-(метоксикарбоніл)бензоат, п-Р-бензоат, α-нафтолат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфіно-тіол і 2,4-динітрофенілсульфенат.

Сульфонати

Захисні сульфати включають: сульфат, метансульфонат(мезилат), бензилсульфонат і тозилат.

ЗАХИСТ ДЛЯ 1,2- і 1,3-ДІОЛІВ

Захист для 1,2- і 1,3-діолів включає: циклічні ацетали і кетали, циклічні орто ефіри і похідні силілу.

Циклічні ацетали і кетали.

Циклічні ацетали і кетали включають: метилен, етиліден, 1-трет-бутилетиліден, 1-фенілетиліден, (4-метоксифеніл)етиліден, 2,2,2-трихлоретиліден, ацетонід(ізопропіліден), циклопентиліден, циклогексиліден, циклогептиліден, бензиліден, п-метоксибензиліден, 2,4-диметоксибензиліден, 3,4-диметоксибензиліден і 2-нітробензиліден.

Циклічні орто ефіри

Циклічні орто ефіри включають: метоксиметилен, етоксиметилен, диметоксиметилен, 1-метоксиетиліден, 1-етоксиметиліден, 1,2-диметоксиетиліден, α-метоксибензиліден, похідну 1-(N,N-диметіламіно)етилідену, похідну α-(N,N-диметіламіно)бензилідену і 2-оксациклопентиліден.

ЗАХИСТ ДЛЯ КАРБОКСИЛЬНОЇ ГРУПИ

ЕФІРИ

Захисні ефірні групи включають: складні ефіри, заміщені метилові ефіри, 2-заміщені етилові ефіри, заміщені бензилові ефіри, силілові ефіри, активовані ефіри, змішані похідні й ефіри олов'яної кислоти.

Заміщені метилові ефіри

Заміщені метилові ефіри включають: 9-флуоренілметил, метоксиметил, метилтіометил, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, метоксиетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, п-бромфенацил, α-метилфенасил, п-метоксифенацил, карбоксамідометил і N-фталілідометил.

2-заміщені етилові ефіри

2-заміщені етилові ефіри включають: 2,2,2-трихлоретил, 2-галогенетил, 2-хлоралкіл, 2-(триметилсиліл)етил, 2-метилтіоетил, 1,3-дитіаніл-2-метил, 2(п-нітрофенілсульфеніл)-етил, 2-(п-толуолсульфоніл)етил, 2-(2'-піридил)етил, 2-(дифенілфосфіно)етил, 1-метил-і-фенілетил, трет-бутил, циклопентил, циклогексил, аліл, 3-бутен-1-іл, 4-(триметилсиліл)-2-бутен-1-іл, цінаміл, α-метилцінаміл, феніл, п-(метилмеркапто)-феніл і бензил.

Заміщені бензилові ефіри.

Заміщені бензилові ефіри включають: трифенілметил, дифенілметил, біс(о-нітрофеніл)метил, 9-антрілметил, 2-(9,10-діоксо)антрілметил, 5-добензосуберил, 1-піренілметил, 2-(трифторметил)-6-хромілметил, 2,4,6-триметилбензил, п-бромбензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-метоксибензил, 2,6-диметоксибензил, 4-(метилсульфініл) бензил, 4-сульфобензил, піпероніл і 4-Р-бензил.

Силілові ефіри

Силілові ефіри включають: триметилсиліл, триетилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, ізопропілдиметилсиліл, фенілдиметилсиліл і ди-трет-бутилметилсиліл.

Змішані похідні

Змішані похідні включають: оксазоли, 2-алкіл-1,3-оксазоліни, 4-алкіл-5-оксо-1,3-оксазолідини, 5-алкіл-4-оксо-1,3-діоксалани, орто ефіри, фенільну групу і комплекс пентааміно Со(III).

Станнілові ефіри (ефіри олов'яної кислоти)

Приклади станнілових ефірів включають: триетилстаннін і три-н-бутилстанніл.

АМІДИ І ГІДРАЗИДИ

Аміди включають: N,N-диметил, піролідиніл, піперидиніл, 5,6-дигідрофенантридиніл, о-нітроаніліди, N-7-нітроіндоліл, N-8-нітро-1,2,3,4-тетрагідрохіноліл і п-Р-бензолсульфоаміди. Гідразиди включають: N-феніл, N,N'-діізопропіл і інші діалкілові гідразиди.

ЗАХИСТ ДЛЯ АМІНО ГРУПИ

КАРБАМАТИ

Карбамати включають: карбамати, заміщений етил, допоміжні продукти для розщеплення, фотолітичні продукти для розщеплення, похідні типу сечовини і змішані карбамати.

Карбамати

Карбамати включають: метил і етил, 9-флуоренілметил, 9-(2-сульфо)флуоренілметил, 9-(2,7-дибром)флуоренілметил, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10-тетрагідро-тіоксантил)] метил і 4-метоксифенацил.

Заміщений етил

Заміщені етильні захисні групи включають: 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-фенілетил, 1-(1-адамантил)-1-метилетил, 1,1-диметил-2-галогенетил, 1,1-диметил-2,2-диброметил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил, 1-метил-1-(4-біфеніл)етил, 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетил, 2-(2'- і 4'-піридил)етил, 2-(N,N'-ізоциклогексилкарбоксамідо)-етил, трет-бутил, 1-адамантил, вініл, аліл, 1-ізопропілаліл, конаміл, 4-нітроцінаміл, хіноліл, N-гідроксипіперидиніл, алкілдитіо, бензил, п-метоксибензил, п-нітробензил, п-бромбензил, п-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилеульфінілбензил, 9-антрілметил і дифенілметил.

Допоміжні продукти для розщеплення

Захист за допомогою допоміжних продуктів для розщеплення включає: 2-метилтіоетил, 2-метилсульфонілетил, 2-(п-толуолсульфоніл)етил, [2-(1,3-дитіаніл)]метил, 4-метилтіофеніл, 2,4-диметилтіофеніл, 2-фосфонійетил, 2-трифенілфосфонійізопропіл, 1,1-диметил-2-ціаноетил, м-хлор-п-ацілоксибензил, п-(дигідроксиборил)бензил, 5-бензізоксазоліметил і 2-(трифторметил)-6-хромонілметил.

Фотолітичні продукти для розщеплення

Способи фотолітичного розщеплення використовують групи, такі як: м-нітрофеніл, 3,5-диметоксибензил, о-нітробензил, 3,4-диметокси-6-нітробензил і феніл(о-нітрофеніл) метил.

Похідні типу сечовини

Приклади похідних типу сечовини включають: похідну фенотіазиніл-(10)-карбонілу, N'-п-толуолсульфоніламінокарбоніл і N'-феніламінотіокарбоніл.

Змішані карбамати

На додаток до описаного вище, змішані карбамати включають: трет-аміл, S-бензил тіокарбамат, п-ціанбензил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропілметил, п-дециклокси-бензил, діізопропілметил, 2,2-диметоксикарбонілвініл, о-(N,N-диметил-карбоксамідо)-бензил, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропіл, 1,1-диметил-пропіл, ди(2-піридил) метил, 2-фуранілметил, 2-йодетил, ізоборніл, ізобутил, ізонікотиніл, п(п'-метоксифеніл-азо)бензил, 1-метилциклобутил, 1-метилциклогексил, 1-метил-1-циклопропілметил, 1-метил-(3,5-диметоксифеніл)етил, 1-метил-і (п-фенілазофеніл)-етил, 1-метил-1-фенілетил, 1-метил-1-(4-піридил)етил, феніл, п-(фенілазо)бензил, 2,4,6-три-трет-бутилфеніл, 4-(триметиламоній)-бензил і 2,4,6-триметилбензил.

Аміди

Аміди включають: N-форміл, N-ацетил, N-хлорацетил, N-трихлорацетил, N-трифторацетил, N-фенілацетил, N-3-фенілпропіоніл, N-ніколіноіл, N-3-піридилкарбоксамід, похідну N-бензоілфенілаланіл, N-бензоіл і N-п-фенілбензоіл.

Допоміжні продукти для розщеплення.

Групи допоміжних продуктів для розщеплення включають: N-о-нітрофенілацетил, N-о-нітрофеноксиацетил, N-ацетоацетил, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетил, N-3-(п-гідроксифеніл)пропіоніл, N-3-(о-нітрофеніл)пропіоніл, N-2-метил-2-(о-нітрофенокси) пропіоніл, N-2-метил-2-(о-фентазофенокси)пропіоніл, N-4-хлорбутирил, N-3-метил-3-нітробутирил, N-о-цінамоїл, похідну N-ацетилметіоніну, N-о-нітробензоїл, N-о-(бензоїлпоксиметил)бензоїл і 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он.

Похідні циклічних імідів

Похідні циклічних імідів включають: N-фталімід, N-дитіасукциноіл, N-2,3-дифеніл-малеоїл, N-2,5-диметилпіроліл, адукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазаціклопентану, 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазаціклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-добензил-1,3,5-триазацікло-гексан-2-он і 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридоніл.

Захисні групи для -NH включають: N-алкіл і N-арил аміни, похідні імінів, похідні енамінів і похідні з N-гетероатомом (такі як N-метал, N-N, N-P, N-Si і N-S), N-сульфеніл і N-сульфоніл.

N-алкіл і N-арил аміни.

N-алкіл і N-арил аміни включають: N-метил, N-аліл, N-[2-(триметилсиліл)етоксил]-метил, N-3-ацетоксипропіл, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл), четвертинні амонієві солі, N-бензил, N-ди(4-метоксифеніл)метил, N-5-добензосуберил, N-трифенілметил, N-(4-метоксифеніл)дифенілметил, N-9-фенілфлуореніл, N-2,7-дихлор-9-флуоренілметилен, N-фероценілметил і N-2-піколіламін N'-оксид.

Похідні імінів

Похідні імінів включають: N-1,1-диметилтіометилен, N-бензиліден, N-п-метоксибензиліден, N-дифенілметилен, N-[(2-піридил)мезитил]метилен, N-(N,N'-диметиламінометилен), N,N'-ізопропіліден, N-п-нітробензиліден, N-саліциліден, N-5-хлорсаліциліден, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-фенілметилен і N-циклогексиліден.

Похідні енамінів Прикладом похідної енаміну є N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексент).

Похідні, що містять N-гетеро атом

N-метал похідні включають: похідні N-борану, похідну N-дифенілборонової кислоти, N-[феніл(пентакарбонілхром- чи вольфрам)] карбеніл і N-мідь чи N-цинк хелат. Приклади N,N-похідних включають: N-нітро, N-нітрозо і N-оксид. Приклади N-P похідних включають: N-дифенілфосфініл, N-диметилтіофосфініл, N-дифенілтіофосфініл, N-діалкіл фосфорил, N-добензил фосфорил і N-дифенілфосфорил. Приклади N-сульфеніл похідних включають: N-бензолсульфеніл, N-о-нітробензолсульфеніл, N-2,4-динітробензол-сульфеніл, N-пентахлорбензолсульфеніл, N-2-нітро-4-метоксибензолсульфеніл, N-трифенілметилсульфеніл і N-3-нітропіридинсульфеніл. N-сульфоніл похідні включають: N-п-толуолсульфоніл, N-бензолсульфоніл, N-2,3,6-триметил-4-метоксибензол-сульфоніл, N-2,4,6-триметоксибензолсульфоніл, N-2,6-диметил-4-метоксибензолсульфоніл, N-пентаметилбензолсульфоніл, N,2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфоніл, N-4-метоксибензолсульфоніл, N-2,4,6-триметилбензолсульфоніл, N-2,6-диметокси-4-метил бензол сульфеніл, N-2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфоніл, N-метансульфоніл, N-β-триметилсилілетансульфоніл, N-9-антраценсульфоніл, N-4-(4',8'-диметоксинафтил-метил)-бензолсульфоніл, N-бензилсульфоніл, N-трифторметилсульфоніл і N-фенацілсульфоніл.

Досліджувані сполуки, які замасковані чи захищені, можуть бути проліками, сполуками, засвоєними чи іншим способом трансформованими *in vivo* у кінцеву досліджувану сполуку, наприклад, швидкоплинно в ході метаболізму. Трансформація може бути здійснена гідролізом чи окисненням, у результаті контакту з рідиною в організмі, такою як кров, або в результаті дії кислот чи ферментів печінки, шлунку і кишечника чи інших ферментів.

Ознаки винаходу далі описуються в прикладах, наведених нижче.

Приклад 1

[4-хлор-2-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін (18)

(Схема 2, R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

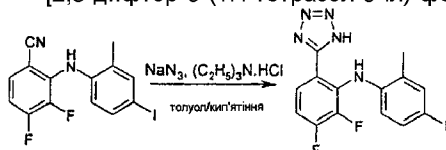
а). Суміш з 5-хлор-2-метоксибензойної кислоти 16 (14,8г, 0,0793моль) і SOCl<sub>2</sub> (28,31г, 14,97мл, 0,1584моль) кип'ятять протягом 2 годин і надлишок SOCl<sub>2</sub> видаляється у вигляді білого осаду, що випав. Тверду речовину розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додають у розчин 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (13,98г, 14,97мл, 0,1584моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, охолоджену в крижаній бані. Крижану баню забирають і після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин випадає білий осад. Осад відокремлюють фільтрацією і видаляють. Фільтрат концентрують до жирного безбарвного масла. SOCl<sub>2</sub> (17,4мл) додають до масла по краплях. Відбувається екзотермічна реакція з одержанням вільного поточного розчину. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш виливають в Et<sub>2</sub>O (діетиловий ефір) (200мл). При цьому виділяється масло. Шар Et<sub>2</sub>O (ефірний шар) відокремлюють декантацією і видаляють. Маслянистий залишок розчиняють у мінімальній кількості води, переводять в основну форму водним 20% NaOH і екстрагують Et<sub>2</sub>O. Ефірний шар сушать (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) і концентрують до одержання речовини 17 у вигляді коричневого масла. Вихід 14,63г (77%).

б) 5мл ЛДА (лігій діізопропіл-амід) у 2М розчині ТГФ (тетрагідрофурану) додають до розчину 4-йод-2-метиланіліну (2,33г, 0,010моль) у ТГФ (15мл) при -78°C. Суміш охолоджують при -78°C протягом 30 хвилин. До неї додають розчин речовини 17

(1,199г, 0,005моль) у ТГФ (15мл). Суміш перемішують протягом 16 годин, і за цей час вона нагрівається до кімнатної температури. Реакційну суміш гасять (нейтралізують) водним NH<sub>4</sub>Cl і екстрагують Et<sub>2</sub>O. Ефірний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують до одержання сирого продукту 18 у вигляді коричневого масла. Масло очищують на хроматографічній колонці з кремнеземом. Елюювання з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дає чистий продукт 1,7г (77%) - речовина 18 у вигляді коричневого масла. 409мг масла розчиняють у Et<sub>2</sub>O і обробляють сумішшю EtO<sub>2</sub>-HCl, що дає солянокислу сіль у вигляді ясно-жовтого твердого осаду. Вихід 356,4мг (81%), т.пл. 324-330°C. Розрахунковий склад/знайдено для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OCl·HCl·0,5H<sub>2</sub>O: C, 44,47/44,32; H, 4,15/3,94; N, 5,76/5,66.

Приклад 2

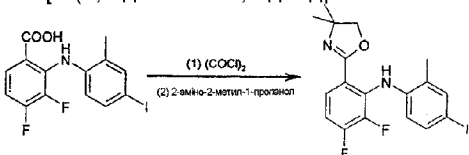
[2,3-дифтор-6-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін



[2,3-дифтор-6-ціан-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін (1,11г, 3ммоль), азид натрію (0,255г, 3,9ммоль) і гідрохлорид триетіламіну (0,537г, 3,9ммоль) суспендують у 10мл толуолу і перемішують при 100°C протягом 12 годин. Суміш концентрують і залишок очищують на хроматографічній колонці з елюентом етилацетат/метанол (10/1) до одержання піноподібного твердого продукту. Вихід приблизно 50%, т.пл. 83,4-88,7°C. <sup>1</sup>H ЯМР (SOCl<sub>2</sub>, 400Гц) δ/м.д. 7,69 (1H, м, феніл-Н); 7,42 (1H, с, феніл-Н); 7,21 (1H, м, феніл-Н); 6,91 (1H, дд, J=16,2Гц, 8,3Гц, феніл-Н); 6,40 (1H, дд, феніл-Н); 2,28 (3H, с, CH<sub>3</sub>).

Приклад 3

[6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-2,3-дифтор-феніл]-(4-йод-2-метил-феніл)-амін

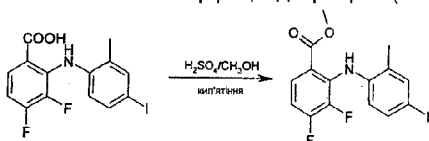


Розчин 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти (1,17г, 3ммоль), оксаліл хлориду (0,457г, 3,6ммоль) у 30мл дихлорметану обробляють 2 краплями диметилформаміду, перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім концентрують. Залишок розчиняють у 25мл дихлорметану, потім розчин додають по краплях у розчин 2-аміно-2-метил-1-пропанол (0,623г, 7ммоль) у 25мл дихлорметану при 0°C, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, фільтрують від осаду, фільтрат промивають водою, 5% водним бікарбонатом натрію, 1N HCl, соляним розчином, сушать сульфатом натрію. Концентрування дає сирий продукт, який знову суспендують у 25мл хлороформу, потім при 0°C додають тіоніл хлорид і перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім концентрують і залишок розчиняють у 30мл дихлорметану, додається 1N HCl, щоб довести рН до величини 11, відокремлюють і екстрагують хлороформом, сушать сульфатом натрію. Концентрують і потім пропускають крізь колонку з елюентом гексан/дихлорметан (20/1) до одержання сполуки у вигляді білих кристалів. Вихід 65%, т.пл. 103,7-104,4°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (SOCl<sub>2</sub>, 400Гц) δ/м.д. 10,2 (1H, с, NH); 7,48-7,58 (1H, м, феніл-Н); 7,48 (1H, с, феніл-Н); 7,38 (1H, д, J=8,5Гц, феніл-Н); 6,66-6,72 (1H, м, феніл-Н); 6,58 (1H, т, J=8,0Гц, феніл-Н); 4,01 (2H, с, -CH<sub>2</sub>-); 2,31 (3H, с, феніл-CH<sub>3</sub>); 1,32 (6H, с, -3(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

Приклад 4

Метилевий ефір 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти



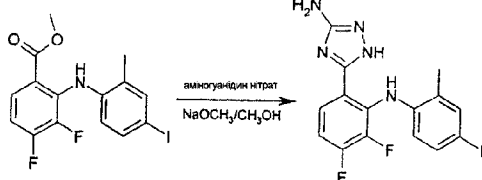
3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойну кислоту (5г) розчиняють у 100мл метанолу і до розчину додають 5 крапель концентрованої сірчаної кислоти, кип'ятять протягом 4 днів. Розчин пропускають крізь колонку з елюентом гексан/дихлорметан до одержання твердого продукту білого кольору, вихід 50%, т.пл. 90,1-90,4°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (SOCl<sub>2</sub>, 400Гц) δ/м.д. 8,92 (1H, с, NH); 7,75-7,78 (1H, м, феніл-Н); 7,49 (1H, с, феніл-Н); 7,38 (1H,

дд, J=8,5Гц, 2,0Гц, феніл-Н); 6,66-6,73 (1Н, м, феніл-Н); 6,56-6,60 (1Н, м, феніл-Н); 3,88 (3Н, с, -OCH<sub>3</sub>); 2,30 (3Н, с, феніл-CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 5

#### 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4Н-[1,2,4]триазол-3-іламін

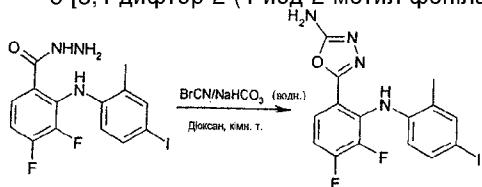


Аміногуанідин нітрат (1,65г, 12ммоль) додають до розчину метоксиду натрію (0,648г, 12ммоль) у метанолі (12мл) при 0°C, потім додають метиловий ефір 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти у вигляді метанольного розчину і суміш кип'яють протягом 20 годин, концентрують, пропускають крізь колонку з елюентом гексан/етилацетат до одержання білого кристалічного продукту. Вихід 60%, т.пл. 191,7-192,0°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО, 400Гц) δ/м.д. 9,45 (1Н, с, -NH-), 7,79 (1Н, т, J=7,3Гц, феніл-Н); 7,51 (1Н, с, феніл-Н); 7,35 (1Н, д, J=10,1Гц, феніл-Н); 7,05-7,11 (1Н, м, феніл-Н); 6,44-6,48 (1Н, м, феніл-Н); 6,32 (2Н, с, -NH<sub>2</sub>); 2,32 (3Н, с, CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 6

#### 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламін

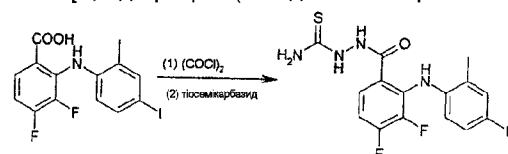


До розчину гідразиду 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти (0,806г, 2ммоль) у 5мл діоксану додають ціан бромід (0,212г, 2ммоль), розчинений у бікарбонаті натрію (0,17г, 2ммоль) у 5мл води. Отриману суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрують, і залишок пропускають крізь колонку з елюентом гексан/етилацетат (3/1) до одержання продукту, який після перекристалізації з етилацетату/гексану дає кристали блідо-жовтого кольору. Вихід 58%, т.пл. 183,7-184,0°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (СОСІ<sub>3</sub>, 400Гц) δ/м.д. 8,87 (1Н, с, -NH-); 7,52 (1Н, с, феніл-Н); 7,45-7,49 (1Н, м, феніл-Н); 7,40 (1Н, д, J=8,3Гц, феніл-Н); 6,77-6,83 (1Н, м, феніл-Н); 6,60-6,63 (1Н, м, феніл-Н); 5,02 (2Н, с, -NH<sub>2</sub>); 2,36 (3Н, с, CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 7

#### 2-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензоїл]гіразинкарботіамід

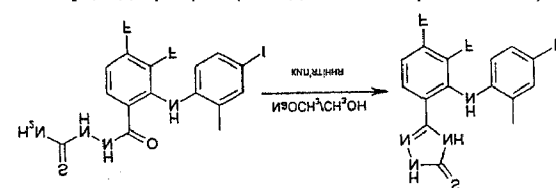


Розчин 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти (3,9г, 0,01моль), оксалілу хлориду (1,90г, 0,015моль) у 40мл дихлорметану обробляють 2 краплями диметилформаміду, і перед концентруванням перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Залишок розчиняють у 10мл тетрагідрофурану і додають до розчину тіосемікарбазиду (2,0г, 0,022моль) у 50мл тетрагідрофурану при температурі 0°C, перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин. Концентрують і пропускають крізь хроматографічну колонку з елюентом гексан/етилацетат (1/1) до одержання 2,91г твердого жовтого продукту. Вихід 63%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО, 400Гц) δ/м.д. 10,58 (1Н, с, -NH-); 9,28 (1Н, с, -NH-); 8,83 (1Н, с, -NH-); 7,95 (1Н, с, феніл-Н); 7,12-7,75 (2Н, м, NH<sub>2</sub>); 7,51 (1Н, с, феніл-Н); 7,37 (1Н, дд, J=8,6Гц, 1,7Гц, феніл-Н); 7,16 (1Н, дд, J=17Гц, 9,0Гц, феніл-Н); 6,40-6,50 (1Н, м, феніл-Н); 5,02 (2Н, с, -NH<sub>2</sub>); 2,00 (3Н, с, CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 8

#### 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол

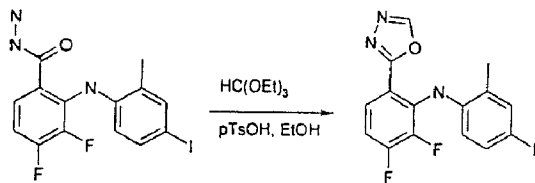


2-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензоїл]гіразинкарботіоамід (1,386г, 3ммоль) розчиняють у 15мл безводного метанолу, додають при 0°C за один прийом 2,5мл метоксиду натрію (25ваг.% у метанолі). Перед концентруванням отриману суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Пропускають крізь колонку з елюентом гексан/етилацетат до одержання продукту у вигляді білих голчастих кристалів. Вихід 40%, т.пл. 196,5°C (з розк.).

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО, 400Гц) δ/м.д. 13,87 (1Н, с, -NH-); 13,80 (1Н, с, -NH-); 8,16 (1Н, с, C-NH-); 7,61-7,65 (1Н, м, феніл-Н); 7,48 (1Н, с, феніл-Н); 7,32 (1Н, дд, J=8,6Гц, 2,2Гц, феніл-Н); 7,24 (1Н, дд, J=16,4Гц, 9,5Гц, феніл-Н); 6,42-6,46 (1Н, м, феніл-Н); 5,02 (2Н, с, -NH<sub>2</sub>); 2,20 (3Н, с, CH<sub>3</sub>).

#### Приклад 9

(2,3-дифтор-6-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-феніл)-(4-йод-2-метил-феніл)-амін



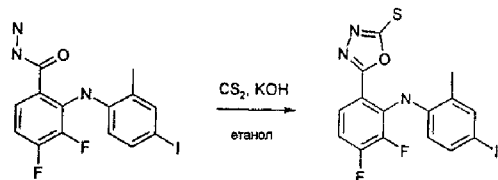
Гідразид 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти (146мг, 0,36ммоль) суспендують у 7мл абсолютного етанолу і 2мл HC(OEt)<sub>3</sub> додають разом із приблизно 3мг pTsOH (п-толуолсульфокислота). Реакційну суміш нагрівають до кипіння протягом 3 годин, охолоджують і концентрують у роторному випарнику. Реакційну суміш очищають (SiO<sub>2</sub>, 4:1 гек-сан/етилацетат) до одержання 117мг (79%) (2,3-дифтор-6-[1,3,4]оксадіазол-2-іл-феніл)-(4-йод-2-метил-феніл)-аміну у вигляді жовтого порошку.

Т. кип. 144,4-145,5°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (с, 1H); 8,44 (с, 1H); 7,66 (м, 1H); 7,52 (д, J=1,7Гц, 1H); 7,38 (дд, J=8,5, 1,9Гц, 1H); 6,83 (м, 1H); 6,14 (дд, J=8,5, 5,9Гц, 1H); 2,37 (с, 3H).

#### Приклад 10

5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол



Гідразид 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-бензойної кислоти (170мг, 0,42ммоль) суспендують у 7мл абсолютного етанолу і охолоджують до 0°C. До нього додають дисульфід вуглецю (сірковуглець) (74мг, 0,97ммоль), а потім 24мг (0,42ммоль) порошокподібного KOH. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0°C, протягом 1 години при кімнатній температурі, і кип'ячать протягом 3 годин до одержання гомогенної реакційної суміші. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, при якій формується осад. Потім додають воду і реакційну суміш розбавляють 5мл етилацетату. Щоб підкислити водний шар (pH=2) додають 1N HCl. Водний шар 3 рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують до одержання 96мг (51%) 5-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метил-феніламіно)-феніл]-[1,3,4]оксадіазол-2-тіолу у вигляді жовтого порошку. Т пл. 231,8-232,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, SOCl<sub>2</sub>) δ 7,62 (м, 2H); 7,47 (с, 1H); 7,30 (комплекс м, 2H); 6,44 (дд, J=8,0, 4,5Гц, 1H); 2,19 (с, 3H).

#### Приклад 11

Каскадний аналіз інгібіторів MAP кінази

Впровадження <sup>32</sup>P у мієлін-основний білок (MBP) аналізують у присутності глутатіону S-трансферази химерного білка, що містить p44MAP кіназу (GST-MAPK) і глутатіону S-трансферази химерного білка, що містить p45MEK (GST-MEK). Розчин для аналізу містить 20мМ HEPES, pH7,4, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EGTA, 50мкМ [γ-<sup>32</sup>P]ATP, 10мкг GST-MEK, 0,5мкг GST-MAPK і 40мкг MBP у загальному об'ємі 100мкл. Реакції зупиняють після 20 хвилин шляхом додавання трихлороцтової кислоти і фільтрують крізь шар GF/C фільтра. <sup>32</sup>P, затриманий на фільтрувальному шарі, визначають з використанням приладу 120S Betaplate. Сполуки оцінюють при 10мкМ по можливості інгібувати впровадження <sup>32</sup>P.

Щоб переконатися чи дійсно сполуки інгібують GST-MEK і GST-MAPK, застосовують два додаткових протоколи (аналізу). У першому аналізі сполуки додають у пробірки, що містять GST-MEK з наступним додаванням GST-MAPK, MBP і [γ-<sup>32</sup>P]ATP. В другому аналізі компоненти додають у пробірки, що містять як GST-MEK, так і GST-MAPK, з наступним додаванням MBP і [γ-<sup>32</sup>P]ATP.

Сполуки, які показують активність в обох аналізах визнають MAPK-інгібіторами, у той час як сполуки, що показують активність тільки в першому аналізі визнають MEK інгібіторами.

#### Приклад 12

Аналіз MAP кінази in vitro

Інгібуюча активність може бути підтверджена в прямому аналізі. Для MAP кінази, 1мкг GST-MAPK інкубують з 40мкг MBP протягом 15 хвилин при температурі 30°C в загальному об'ємі 50мкл, що містить 50мМ тріс (pH7,5), 10мкМ MgCl<sub>2</sub>, 2мкМ EGTA і 10мкМ [γ-<sup>32</sup>P]ATP. Реакцію зупиняють шляхом додавання модельного буфера SDS Леммлі, і фосфорилований MBP розчиняють за допомогою електрофореза на 10% поліакриламідному гелі. Радіоактивність, включену в MBP, визначають як авторадіографічно, так і сцинтиляційним розрахунком виділеного діапазону.

#### Приклад 13

Аналіз MEK in vitro

Для визначення прямої активності MEK, 10мкг GST-MEK інкубують з 5мкг глутатіону S-трансферази химерного білка, що містить p44MAP кіназу з лізином, до мутації аланіну в позиції 71 (GST-MAPK-KA). Ця мутація виключає кіназну активність MAPK, оскільки кіназна активність залишається приписаною до доданого MEK. Інкубування здійснюють протягом 15 хвилин при температурі 30°C в загальному об'ємі 50мкл, що містить 50мМ тріс (pH7,5), 10мкМ MgCl<sub>2</sub>, 2мкМ EGTA і 10мкМ [γ-<sup>32</sup>P]ATP. Реакцію зупиняють шляхом додавання модельного буфера SDS Леммлі. Фосфорилований MBP розчиняють за допомогою електрофореза на 10% поліакриламідному гелі. Радіоактивність, включену в GST-MAPK-KA, визначають як авторадіографічно, так і наступним сцинтиляційним розрахунком виділеного діапазону. На додаток використовують штучно активований MEK, що містить серин, до мутацій глутамату в позиціях 218 і 222 (GST-MEK-2E). Коли ці два

сайта фосфориловані, активність МЕК зростає. Фосфорилювання цих двох сайтів може бути імітовано мутаціями залишків серину до глутамату. Для цього аналізу 5мкг GST-МЕК-2Е інкубують з 5мкг GST-МАРК-КА протягом 15 хвилин при температурі 30°C в тій же реакційному буфері, як описано вище. Реакцію завершують, і аналіз проводять аналогічно описаному вище.

#### Приклад 14

##### Аналіз МАР кінази здорових клітин

Щоб визначити, чи блокують сполуки активацію МАР кінази в здорових клітинах, використовують наступний аналіз. Клітини поміщають у багатолункові пробірки (чашки Петрі) і вирощують їх до злиття. З клітин видаляють сироватку протягом ночі. Клітини протягом 30 хвилин піддають впливу необхідних концентрацій сполуки або розчинника (ДМСО), з наступним додаванням фактора росту, наприклад, PDGF (100нг/мл). Після 5 хвилинної обробки фактором росту, клітини промивають PBS і лізують у буфері, що містить 70мМ NaCl, 10мл HEPES (рН7,4), 50мМ гліцеринфосфату і 1% Тритон X-100. Лізати просвітлюють центрифугуванням при 13.000×g за 10 хвилин. 5мкг отриманого супернатанту інкубують з 10мкг асоційованого протеїну-2 (Мар2) протягом 15 хвилин при температурі 30°C в загальному об'ємі 25мкл, що містить 50мМ тріс (рН 7,4), 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 2мМ EGTA і 30мкМ [γ-<sup>32</sup>P]АТФ. Реакцію зупиняють шляхом додавання модельного буфера SDS Леммлі. Фосфорилований Мар2 розчиняють на 7,5% поліакриламідному гелі і загальну радіоактивність визначають сцинтиляційним розрахунком виділеного діапазону.

#### Приклад 15

##### Вирощування моношару

Клітини поміщають у багатолункові пробірки (чашки Петрі) від 10000 до 20000клітин/мл. Через 48 годин після їх посіву, додають досліджувані сполуки до середовища клітинного росту і продовжують інкубацію протягом двох додаткових днів. Потім клітини видаляють із гнізд при інкубуванні з трипсином і підраховують лічильником Коултера.

#### Приклад 16

##### Вирощування на м'якому агарі

Клітини висівають у 35мл чашки від 5000 до 10000клітин/чашку, що використовують середовище росту, що містить 0,3% агару. Після заморожування агару до твердого стану клітини переносять в інкубатор при температурі 37°C. Після вирощування протягом 7-10 днів видимі колонії підраховують вручну за допомогою препарувального мікроскопа.

#### Приклад 17

##### Індукований колагеном артрит у мишей

Індукований колагеном артрит (CIA) типу II у мишей є експериментальною моделлю артриту, який має ряд патологічних, імунологічних і генетичних ознак, загальних з ревматоїдними артритами. Це захворювання викликане імунізацією DBA/1 мишей 100мкг колагену типу II, який є основним компонентом суглобного хряща, уведеного підшкірно допоміжним комплектом Фреунда. Сприйнятливості до хвороби регулюють через локус гена класу II MHC, який аналогічний асоціації ревматоїдних артритів з HLA-DR4.

Прогресуючі і запальні артрити розвиваються в більшості імунізованих мишей, і характеризуються приростом ширини лапи до 100%. Випробувану сполуку вводять мишам у різних кількостях, таких як 20, 60, 100 і 200мг/кг ваги тіла в день. Тривалість випробувань може становити від декількох тижнів до декількох місяців, наприклад, 40, 60 чи 80 днів. Для оцінки розвитку хвороби від еритеми і набряку (фаза 1), об'єднаної дисторзії (фаза 2), до об'єднаного анкілозу (фаза 3) використовують клінічний розрахунковий індекс. Хвороба протікає так, що може впливати на одну чи на всі лапи у тварин, у зв'язку з цим загальна можлива сума балів для кожної миші - 12. Гістологія артритного суглобу виявляє сіновіт, утворення панусу й ерозію хряща і кістки. Усі деформації в мишей, які сприйнятливі до CIA, мають високу реакцію антитіла стосовно колагену типу II і має місце явний клітинний відгук до CII.

#### Приклад 18

##### SCW-індуковані моносуглобові артрити

Артрити індукують, як описано в Schwab, et al., *Infection and Immunity*, 59: 4436-4442(1991), з незначними модифікаціями. Пацюки одержують 6мкг диспергованої ультразвуком SCW (у 10мкл реактиву Duibesso PBS(DPBS)) шляхом внутрішньосуглобної ін'єкції в суглоб правої гомілки в 0-ої день. На 21-ий день DTH ініціюють 100мкг SCW (250мкл), що вводиться з підвищенням. Для вивчення сполуки для перорального введення, сполуки суспендують у розчиннику (0,5% гідроксипропіл-метилцелюлоза/0,2% Твін 80), диспергують ультразвуком і вводять щодня два рази в день (10мл/кг на масу (тіла)) починаючи за 1 годину до реактивації з SCW. Сполуки вводять у кількостях від 10 до 500мг/кг ваги тіла/день, наприклад по 20, 30, 60, 100, 200 і 300мг/кг/день. Вимірювання набряку одержують при визначенні розмірів базових ліній сенсibiliзованої задньої лапи перед реактивацією на 21 день і порівнянні їх з розмірами більш пізніх тимчасових точок, наприклад 22, 23, 24 і 25 день. Розміри лапи визначають за допомогою ртутної плетизмографії.

#### Приклад 19

##### Модель пересадження вуха-серце в миші.

Feu T.A і ін. описують метод трансплантації неонатальних серцевих трансплантатів у вухну раковину мишей і пацюків (*J.Pharm. And Toxic. Meth.* 39 9-17(1988)). Сполуки розчиняють у розчині, що містить комбінації абсолютного метанолу, 0,2% гідроксипропіл метилцелюлози у воді, пропіленгліколю, кремофору і декстрази чи іншого розчинника або суспендуючого розріджувача. Мишам вводять дози перорально чи внутрішньочеревинно один раз, два рази чи три рази в день щодня з дня трансплантації (0-ої день) до 13-го дня або до того часу, коли трансплантат буде вилучений. Пацюкам дози вводять один раз, два рази чи три рази в день щодня, від 0-го до 13-го дня. Кожну тварину анестезують і виконують надріз в основі прийомного вуха, розрізаючи тільки дорсальний епідерміс і дерміс. Надріз поширюють униз до хряща паралельно серцю і досить широко, щоб застосувати відповідний тунельний інструмент для пацюка або інструмент, що вставляється, для миші. Новонароджене дитинча миші чи пацюка віком менш ніж 60 годин анестезують і піддають цервікальному зміщенню. Серце видаляють із грудей, промивають фізіологічним розчином,

розрізають навпіл у подовжньому напрямку скальпелем і промивають стерильним розчином. Фрагмент донорського серця поміщають у підготовлений попередньо тунель із вставленим інструментом, і акуратно вичавлюють під невеликим тиском з тунелю повітря чи залишкову рідину. Накладати шов, адгезивний бандаж, бандаж чи лікування антибіотиками не потрібно.

Імплантати перевіряють при 10-20-разовому збільшенні на стереоскопічному мікроскопі для анатомування, без анестезії. Реципієнти, чиї трансплантати не мають явних ушкоджень, можуть бути анестезовані й оцінені на наявність електричної активності з використанням контактних підшкірних платинових мікроелектродів Grass E-2, встановлених або у вушній раковині, або безпосередньо в трансплантаті, і тахографа. Імплантати можуть бути перевірені 1-4 рази на день на 10, 20, 30 чи далі дні. Здатність досліджуваної сполуки до покращання симптомів відторгнення трансплантатів може бути порівняна з контрольними сполуками, такими як циклоспорин, такролімус чи перорально введений лефлуномід.

#### Приклад 20

Індукована яєчним альбуміном еозінофілія в мишей

Жіночі особини мишей C57BL/6 отримані з лабораторії Джексона (Бар Харбор, Мен). Усі тварини одержують їжу і воду за своїм бажанням. Мишам підвищують чутливість одичною підшкірною ін'єкцією OVA (ступінь V, фірма Sigma Chemical Company, Сан-Луїс, Міссурі), адсорбованою на галунах, (10мкг OVA+9мг галунів у 200мкл фізіологічного розчину) чи контрольному розріджувачі (9мг галунів у 200мкл фізіологічного розчину) на 0-ої день. На 14 день мишей стимулюють 12 хвилинною інгаляцією аерозолі, що містить 1,5% OVA (вага/обсяг) у фізіологічному розчині, отриманому в розпилувачі (генератор малих частинок, модель SPAG-2; фірма ICN Pharmaceuticals, Коста Меса, Каліфорнія). Групам по 8 мишей дозовано вводять пероральний розчин (0,5% гідроксипропілметилцелюлоза/0,25% Твін-80) чи випробувана сполука по 10, 30 чи 100мг/кг у пероральному розчині, 200мкл на мишу перорально. Дозоване введення проводять один раз на день, починаючи з 7 чи 13 дня, і продовжують 16 днів.

Для визначення легеневої еозінофілії, через три дні після першого введення OVA у вигляді аерозолі (17-ий день) мишей анестезують за допомогою внутрішньочеревинної ін'єкції анестетику (Кетамін/Ацепромазин/Ксілазин) і виділяють і канюлюють трахеї. Легені і верхні дихальні шляхи промивають двічі 0,5мл холодного PBS (фосфатно-сольовий буфер). Порцію (200мкл) бронхоальвеолярної промивної рідини (BAL) перераховують з використанням лічильника Коултера модель ZB1 (фірма Coulter Electronics, Хіеле, Флорида). Залишкову BAL рідину потім центрифугують 300×g протягом 5 хвилин і клітини ресуспендують у 1мл HBSS (Gibco BRL), що містить 0,5% ембріональної сироватки теляти (HyClone) і 10мМ HEPES (Gibco BRL). Суспензію клітин центрифугують у цитоспині (фірма Shandon Southern Instruments, Сьюїклі, Пенсільванія) і підфарбовують за допомогою приладу Diff Quic (фірма American Scientific Products, МакГрей Парк, Іллінойс) для того, щоб відрізнити BAL лейкоцити у підмножинах нейтрофілів, еозінофілів, моноцитів і лімфоцитів. Кількість еозінофілів у BAL рідини визначають як збільшення відсотка еозінофілів стосовно загальної кількості клітин.

З описаного вище і прикладів, а також з домагань, наведених нижче випливає, що суттєві переваги винаходу є очевидними. Об'єм винаходу також включає різні модифікації й адаптації в межах знань звичайних фахівців. Приклади включають досліджувану сполуку модифіковану шляхом додавань або переносу захисної групи, чи ефіру, фармацевтичної солі, гідрату, кислоти чи аміду досліджуваної сполуки. Публікації, процитовані тут, включені в якості посилання в їх повноті.