

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107564 A
7(51) C 07 C 259/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107564
(22) Заявено на 17.02.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 219372 (32) 19.07.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2003
(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):
Stephen Douglas Barret
Cathlin Biwersi
Michael D. Kaufman
Haile Tecle
Joseph Scott Warmus
Michael Huai Gu Chen
Ann Arbor, MI (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US01/22331, 12.07.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO02/06213, 24.01.2002

(54) ОКИСЛЕНИ ЕСТЕРИ НА 4-ЙОДО ФЕНИЛАМИНО БЕНЗХИДРОКСАМОВИ КИСЕЛИНИ

(57) Изобретението се отнася до окислени естери на 4-йодофениламино бензхидроксамови кисели производни, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до методи за използването им. Изобретението се отнася също до кристални форми на окислени естери на 4-йодофениламино бензхидроксамови кисели производни, до фармацевтични състави, които ги съдържат, както и до методи за използването им.

78 претенции, 6 фигури

BG 107564 A

ОКИСЛЕНИ ЕСТЕРИ НА 4-ЙОДО ФЕНИЛАМИНО БЕНЗХИДРОКСАМОВИ КИСЕЛИНИ

Област на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до окислени естери на 4-йодофениламино бензхидроксамови кисели производни, фармацевтични състави и методи за тяхното използване. Настоящото изобретение също се отнася до кристални форми на окислени естери на 4-йодофениламино бензхидроксамови кисели производни, фармацевтични състави и методи за тяхното използване.

Предшестващо състояние на изобретението

МАРК/ЕРК Киназите ("МЕК") ензими са двойни специфични кинази включени в, например, имуномодулирането, възпалението, и пролиферативните заболявания такива като рак и рестеноза.

Пролиферативните заболявания се причиняват от дефект във вътреклетъчната сигнална система, или сигналния транспроводящ механизъм на някои протеини. Дефектите включват промяна както на вродената активност, така и на клетъчната концентрация на един или повече сигнални протеини в сигналната каскада. Клетката може да произведе растежен фактор, който се свързва с нейните собствени рецептори, последвано от автокринен възел, който постоянно стимулира пролиферацията. Мутациите или свръхекспресията на вътреклетъчните сигнални протеини могат да доведат до фалшиви митогенни сигнали вътре в клетката. Някои от най-разпространените мутации се срещат при гени кодиращи

протеина известен като Ras, G-протеин който се активира когато е свързан с GTP, и се инактивира когато се свърже с GDP.

Гореспоменатите рецепторни растежни фактори, и много други митогенни рецептори, когато се активират, водят до Ras, по същество превърнат от GDP-свързано състояние в GTP-свързано състояние. Този сигнал е абсолютно необходим като условие за пролиферация в повечето клетъчни видове. Дефектите в тази сигнална система, особено при деактивирането на комплекса Ras-GTP, са разпространени при туморите, и водят до съществуването на хронично активираната сигнална каскада Ras.

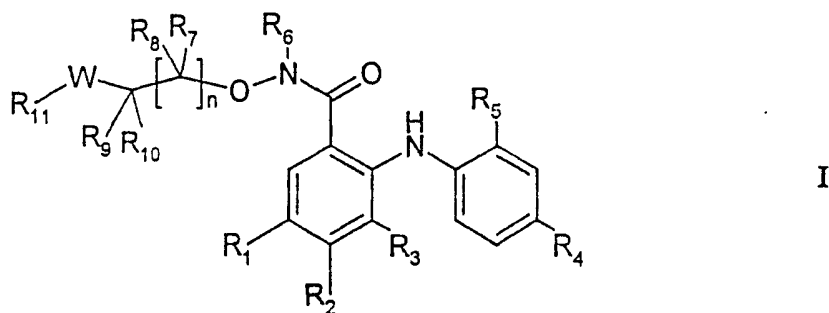
Активираната Ras води до обрат при активирането на каскада от серин/треонинови кинази. Една от двете групи известни кинази нуждаеща се от активен Ras-GTP за нейното собствено активиране е групата Raf. Те обратно активират MEK (например, MEK₁ и MEK₂), която след това активира MAP киназата, ERK (ERK₁ и ERK₂). Активирането на MAP киназата чрез митогени изглежда, че е съществена за пролиферацията; съставното активиране на тази киназа е достатъчно да предизвика клетъчна трансформация. Блокадата на низходящия поток от сигнална Ras, например чрез използване на преобладаващ негативен Raf-1 протеин, може изцяло да инхибира митогенезата, предизвикана от клетъчната повърхност на рецепторите или от онкогенни Ras мутанти. Въпреки, че Ras не е сама по себе си протеинова киназа, тя участва в активирането на Raf и други кинази, вероятно чрез механизма на фосфорилирането. Веднъж активирани, Raf и други кинази фосфорилират MEK при два близко прилежащи (съседни) серни остатъци, S²¹⁸ и S²²² при случая MEK-1, който са необходими като условие за активиране на MEK като киназа. MEK обратно фосфорилира MAP киназа в тирозин, Y¹⁸⁵, и треонинов остатък, T¹⁸³,

отделени от единична аминокиселина. Това двойно фосфорилиране активира MAP киназата най-малко 100-кратно. Активираната MAP киназа може след това да катализира фосфорилирането на голям брой протеини, включително няколко транскрипционни фактори и други кинази. Много от тези MAP киназни фосфорилирания са митогенно активиращи за бомбардирания протеин, такъв като киназа, транскрипционен фактор, или друг клетъчен протеин. В допълнение към Raf-1 и MEKK, други кинази активират MEK, и MEK сама по себе си изглежда е сигнална интегрираща киназа. Общоприето схващане е, че MEK е крайно специфична за фосфорилирането на MAP киназа. Действително, няма субстрат за MEK друг освен MAP киназата, ERK, е демонстрирана с данни и MEK не фосфорилира пептиди базирани върху MAP киназна последователност на фосфорилиране, или даже фосфорилира денатурирана MAP киназа. MEK също изглежда, че се свързва здраво с MAP киназа преди фосфорилирането ѝ, което подсказва че фосфорилиране на MAP киназа чрез MEK може да се изисква преди силно взаимодействие между двата протеина. Това изискване и необикновенната специфичност на MEK подсказват, че може да има достатъчна разлика в нейния механизъм на действие спрямо други протеинови кинази като селективни инхибитори на MEK, може да бъде открито възможно въздействие чрез алостерични механизми по-скоро отколкото чрез обикновена блокада на АТР свързващото място.

Открито е, че съединенията от настоящото изобретение са инхибитори на MEK и са полезни при лечението на разнообразни пролиферативни болестни състояния, такива като състояния свързани с хиперактивността на MEK, както и заболявания модулирани от MEK каскадата.

Същност на изобретението

Настоящото изобретение осигурява съединение с формула



където

R_1 е водород, халоген, или нитро;

R_2 е водород или флуор;

R_3 е водород или флуор;

R_4 е водород, йод, бром, хлор, или флуор;

R_5 е водород, халоген, хидроксид, C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси, трифлуорометил, или циано;

n е 1 до 5;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, хидроксид, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, хидроксид(C_{1-8})алкил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, [(C_{1-4})алкил]₂аминометил, (C_{2-7})хетероцикъл(C_{1-5})алкил, или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен по желание съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от групата включваща O, S, NH, и N-алкил, където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$;

R_a и R_b са независимо водород или C_{1-4} алкил;

W е O или NR_a;

R_{11} е водород, C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-8} циклоалкил, хидроксиполаризиран алкил, (C_{1-5}) алкокси- (C_{1-5}) алкил, фенил, C_{2-7} хетероарил, (C_{1-5}) алкилкарбонил, (фенил)карбонил, (фенил)- $(C_{1-3}$ алкил)карбонил, или трифлуоро- (C_{1-6}) алкил;

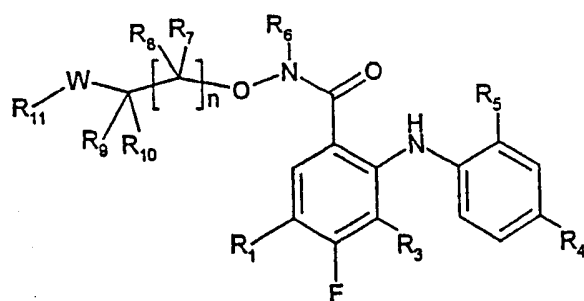
където горните алкилови, алкокси, циклоалкилови, хетероарилови, и фенилови групи могат да бъдат по желание заместени с между 1 и 5 заместители независимо избрани от групата включваща хидроксил, амин, моноалкиламин, диалкиламин, халоген, циано, (C_{1-3}) алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄, и SO₂NRaRb; и негови фармацевтично приемливи соли, (C_{1-6}) амиди и (C_{1-6}) естери; при условие, че когато R_{11} е фенил и n е 1, W не може да бъде O; по-нататък, е предвидено съединението да не е

5-бромо-N-(2-диетиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2-диметиламино-пропокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид; или

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-диметиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид.

Настоящото изобретение също осигурява съединение с формула



Ia

където

R_1 е водород или халоген;

R_3 е водород или флуор;

R_4 е водород, йод, бром, хлор, или флуор;

R_5 е водород, халоген или C_{1-8} алкил;

n е 1 до 5;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, хидроксид, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, (C_{2-7})хетероцикъл(C_{1-5})алкил, или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен по желание съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от групата включваща O, S, NH, и N-алкил, където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$;

Ra и Rb са независимо водород или C_{1-4} алкил;

W е O или NRa;

R_{11} е водород, C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, фенил, (C_{1-8})алкилкарбонил, или трифлуоро(C_{1-6})алкил;

където горните алкилови, алкокси, циклоалкилови, хетероарилови, и фенилови групи могат да бъдат по желание заместени с между 1 и 5 заместители независимо избрани от групата включваща хидроксид, amino, моноалкиламино, диалкиламино, халоген, циано, (C_{1-3})алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄, и SO₂NRaRb; и неговите фармацевтично приемливи соли, (C_{1-6})амиди и (C_{1-6})естери; при условие, че когато R_{11} е фенил и n е 1, W не може да бъде O; по-нататък, е предвидено съединението да не е

5-бромо-N-(2-диетиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2-диметиламино-пропокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид; или

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-диметиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид.

Изобретението също осигурява фармацевтичен състав включващ съединение с формула I или Ia и фармацевтично приемлив носител.

Допълнително, изобретението осигурява метод за лечение на пролиферативно заболяване на нуждаещ се пациент, който включва прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I или Ia.

Изобретението също осигурява използването на съединение с формула I или Ia за производство на лекарство за лечението на пролиферативно заболяване.

Освен това, изобретението осигурява метод за лечение на рак, рестеноза, псориазис, автоимунно заболяване, атеросклероза, остеоартрит, ревматоиден артрит, сърдечна недостатъчност, хронична болка, и невропатична болка при нуждаещ се пациент, включващ прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I или Ia.

Изобретението също осигурява използването на съединение с формула I или Ia за производство на лекарство за лечението на рак, рестеноза, псориазис, автоимунно заболяване, атеросклероза, остеоартрит, ревматоиден артрит, сърдечна недостатъчност, хронична болка, и невропатична болка.

В допълнение, изобретението осигурява метод за лечение на рак при нуждаещ се пациент, включващ прилагането на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I или Ia в комбинация с радиоактивна терапия или най-малко един химиотерапевтичен агент.

В друг аспект, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова

рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 19.2, или 32.1.

Настоящото изобретение също осигурява кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 19.2, или 32.1.

Допълнително, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 14.1, 15.3, 15.8, 16.9, 18.1, 19.2, 20.3, 21.4, 22.3, 23.4, 24.5, 25.5, 26.2, 26.8, 27.8, 28.3, 29.5, 32.1, 33.2, 33.6, 40.0, 42.9, и 44.1.

Също чрез настоящото изобретение е осигурена кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6, или 24.9.

Настоящото изобретение също осигурява кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6, или 24.9.

Допълнително, настоящото изобретение осигурява кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова

рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 11.6 , 12.6 , 15.6, 17.3 , 17.9 , 20.3 , 21.1 , 22.1 , 24.9 , 25.9 , 26.7 , 27.8 , 30.1 , 30.9 , 33.8 , 35.4 , 38.2 , 39.3 , 40.8 , 41.6 , 43.6 и 47.0 .

Допълнително, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 10.6 , 13.7 , 19.0 или 23.7 .

В допълнение, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 10.6 , 13.7 , 19.0 или 23.7 .

Също чрез настоящото изобретение е осигурена кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 10.6 , 13.7 , 14.6, 17.3 , 18.0 , 18.2 , 19.0 , 19.3 , 20.1 , 21.0 , 21.9 , 22.4 , 23.7 , 24.0 , 24.9 , 26.3 , 27.6 , 28.0 , 30.1 , 32.1 , 32.3 , 32.9 , 35.8 , и 37.7 .

Освен това, настоящото изобретение осигурява кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.5 или 19.6 .

Настоящото изобретение също осигурява кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 5.5 и 19.6.

Допълнително, настоящото изобретение осигурява кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 5.5, 10.7, 16.5, 19.6, 22.0, 22.5, 23.6, 24.1, 25.0, 26.2, 27.6, 29.1, 30.5, 31.7, 33.3, и 39.0.

В допълнение, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 10.5, 13.7, 19.0 или 23.6.

Също чрез настоящото изобретение е осигурена кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 10.5, 13.7, 19.0 или 23.6.

Освен това, настоящото изобретение осигурява кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности измерени като се използва CuK_α радиация: 10.548, 13.703,

17.887, 18.958, 20.122, 21.950, 22.321, 23.640, 24.803, 26.244, 27.570, 28.000, 29.566, 32.234, 32.769, 35.804, 37.641, 41.402, 41.956 и 44.600.

Настоящото изобретение също осигурява кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2 θ стойности измерени като се използва CuK $_{\alpha}$ радиация:

5.6, или 19.6.

Допълнително, настоящото изобретение осигурява кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2 θ стойности измерени като се използва CuK $_{\alpha}$ радиация: 5.6 и 19.6.

В допълнение, настоящото изобретение осигурява кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2 θ стойности измерени като се използва CuK $_{\alpha}$ радиация: 5.6, 10.7, 16.5, 19.6, 20.9, 22.0, 23.7, 24.2, 25.0, 26.2, 27.7, 28.0, 29.1, 31.7, 32.8, 33.3, 34.1, 42.0 и 42.3.

Кратко описание на фигурите

По-нататък изобретението е описано чрез следните неограничаващи примери които се споменават с придружаващите фигури 1 до 6, кратки подробности от които са дадени по-долу.

Фиг.1

Дифрактограма на форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 350 импулса за секунда (cps)).

Фиг.2

Дифрактограма на форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 1200 cps).

Фиг.3

Дифрактограма на форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 600 cps).

Фиг.4

Дифрактограма на форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 1250 cps).

Фиг.5

Дифрактограма на форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 2600 cps).

Фиг.6

Дифрактограма на форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Y-ордината = 0 до максимална плътност при около 700 cps).

Подробно описание на изобретението

По-долу са определени известни термини и чрез тяхната употреба във всяко отношение това разкритие.

Термините “халоген” или “хало” в настоящото изобретение означават флуорен, бромен, хлорен, и йоден атом или флуор, бром, хлор и йод. Термините флуорен и флуор, например, тук би трябвало да се разбират като еквивалентни.

Алкилови групи, такива като “C₁₋₈ алкил”, включват алифатни вериги (т.е. хидрокарбилови или хидрокарбонови радикалови структури съдържащи водороден и въглероден атоми) със свободна валенция. Трябва да се разбира, че алкиловите групи включват структури с права и разклонена верига. Примерите включват метил, етил, пропил, изопропил, бутил, n-бутил, изобутил, t-бутил, пентил, изопентил, 2,3-диметилпропил, хексил, 2,3-диметилхексил, 1,1-диметилпентил, хептил, октил, и други подобни. Терминът “C₁₋₈ алкил” включва в дефиницията си термините “C₁₋₆ алкил”, “C₁₋₅ алкил”, “C₁₋₄ алкил”, “C₁₋₃ алкил”.

Алкиловите групи могат да бъдат заместени с 1, 2, 3 или повече заместители, които са независимо избрани от хало (флуор, хлор, бром или йод), циано, хидроксид, амино, алкокси, алкиламино, диалкиламино, циклоалкил, арил, арилокси, арилалкилокси, хетероциклически радикал, и (хетероциклически радикал)окси. Специфични примери включват флуорометил, хидроксиметил, 2,3-дихидроксиметил, 2,3-дихидроксиметил, (2- или 3-фуранил)метил, циклопропилметил, бензилоксиметил, (3-пиридинил)метил, (2- или 3-фуранил)метил, (2-тиенил)метил, хидроксипропил, аминоциклохексил, 2-диметиламинобутил, метоксиметил, N-пиридинилметил, диетиламинометил, и циклобутилметил.

Терминът “алкокси” както е използван тук означава алкил с права или разклонена верига прикрепен към кислороден атом. Терминът “C₁₋₈ алкокси” както е използван тук означава алкил с права или разклонена верига, който има от един до осем въглеродни атоми, прикрепен към кислороден атом. Обикновено C₁₋₈ алкокси

групите включват метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, t-бутокси, пентокси и други подобни. Терминът “C₁₋₈ алкокси” включва в дефиницията си термините “C₁₋₆ алкокси” и “C₁₋₄ алкокси”.

Алкениловите групи са аналогични на алкиловите групи, но имат най-малко една двойна връзка (два съседни sp² въглеродни атоми). В зависимост от разположението на двойната връзка и заместителите, ако има такива, геометрията на двойната връзка може да бъде *entgegen* (E), или *zusammen* (Z), цис или транс. Подобно, алкинилови групи имат най-малко една тройна връзка (два съседни sp въглеродни атоми). Ненаситените алкенилови или алкинилови групи могат да имат една или повече двойни или тройни връзки, съответно, или смес от тях; подобни алкилови групи, ненаситени групи могат да бъдат с права верига или разклонени, и те могат да бъдат заместени както е описано по-горе за алкилови групи и във всяко отношение разкрити чрез пример. Примери за алкенилови, алкинилови, и заместени форми включват цис-2-бутенил, транс-2-бутенил, 3-бутинил, 3-фенил-2-пропинил, 3-(2'-флуорофенил)-2-пропинил, 3-метил(5-фенил)-4-пентинил, 2-хидрокси-2-пропинил, 2-метил-2-пропинил, 2-пропенил, 4-хидрокси-3-бутинил, 3-(3-флуорофенил)-2-пропинил, и 2-метил-2-пропенил. В формула I, терминът “алкенил” включва C₂₋₆ алкенил или C₂₋₄ алкенил.

Циклоалкилови групи, такива като C₃₋₁₀ циклоалкил, означават наситена въглеродородна пръстенна структура съдържаща от 3 до 10 атоми. Обикновено C₃₋₁₀ циклоалкилови групи включват циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил, циклооктил, и други подобни.

Терминът “арил” означава ненаситена ароматна карбоциклична група която има един пръстен (например, фенил), множество пръстени (например, бифенил), или множество

кондензирани пръстени от които най-малко един е ароматен (например, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, нафтил, антрил, или фенантрил). Ариловата група може да бъде по желание заместена с между 1 и 5 заместители избрани от групата включваща хидрокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, халоген, циано, (C_{1-3}) алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄, и SO₂NRaRb, където Ra и Rb са независимо водород или C₁₋₄ алкил.

Терминът “арилокси” както е използван тук означава арилова група прикрепена към кислороден атом.

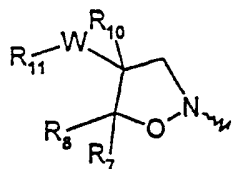
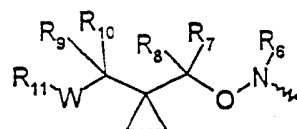
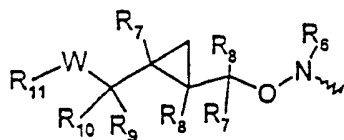
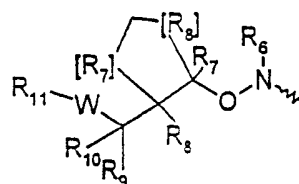
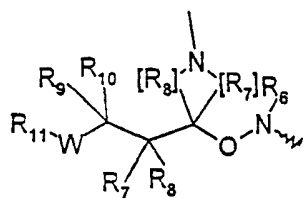
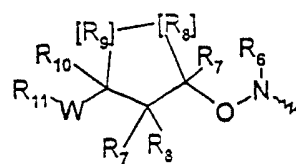
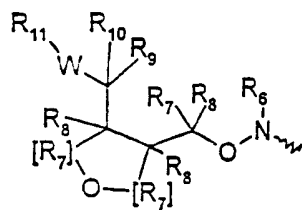
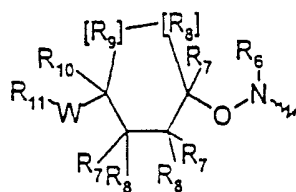
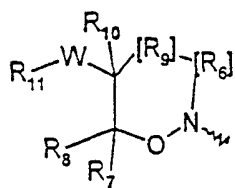
Както се използвани тук, термините “хетероцикъл”, “C₂₋₇ хетероцикъл”, “C₂₋₉ хетероцикъл”, или “C₂₋₇ хетероарил” в настоящото изобретение означават стабилен 5-, 6-, или 7-членен моноцикличен или 7- до 10-членен бицикличен хетероцикличен пръстен който е наситен или ненаситен, и се състои от въглеродни атоми и от един до четири хетероатоми избрани от групата включваща азот, кислород, или сяра. Хетероцикличеният пръстен може да бъде прикрепен към всеки хетероатом или въглероден атом който може да направи стабилна структура.

Хетероцикличните радикали, които включват но не са ограничени до хетероарили, включват: фурил, (из)оксазолил, изоксазолил, тиофенил, тиазолил, пиролил, имидазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, и техни неароматни дубликати. По-нататък примери за хетероциклични радикали включват тиенил, пиперидинил, хинолил, изотиазолил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тетрахидрофурил, тетрахидропиролил, пиролидинил, октахидроиндолил, октахидробензотиофуранил, октахидробензофуранил, (изо)хинолинил, нафтхиридинил, бензимидазолил, и бензоксазолил.

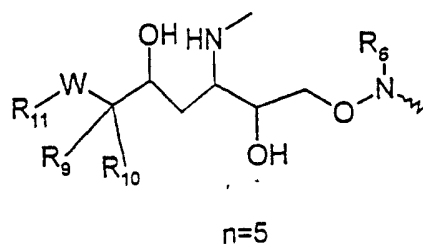
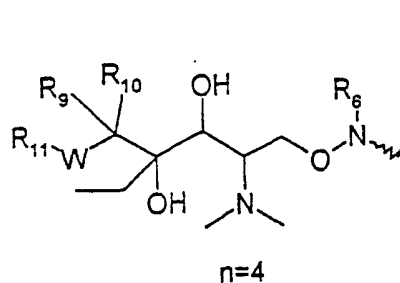
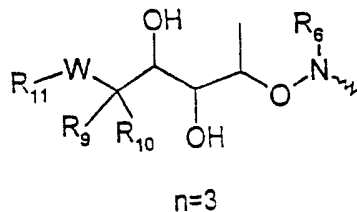
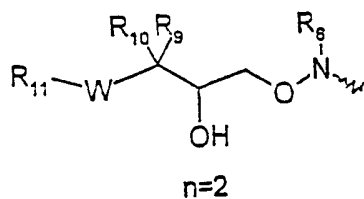
Повече общи форми на заместени въглеродородни радикали включват хидроксикалкил, хидроксикалкенил, хидроксикалкинил,

хидроксициклоалкил, хидроксиарил, и съответните форми за представките amino-, halo- (например, fluoro-, chloro-, или bromo-), nitro-, alkyl-, phenyl-, cycloalkyl- и т.н., или комбинации от заместители. Затова, съгласно формула (I), заместените алкили включват, но не са ограничени до, хидроксиалкил, алкоксиалкил, aminoalkyl, nitroalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkylalkyl (разклонени алкили, такива като метилпентил), (cycloalkyl)alkyl, phenylalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkyloxyalkyl, (heterocyclic radical)alkyl, и (heterocyclic radical)oxyalkyl. Така формула I включва хидроксиалкил, хидроксиалкенил, хидроксиалкинил, хидроксициклоалкил, хидроксиарил, aminoalkyl, aminoалкенил, aminoалкинил, aminoциклоалкил, aminoарил, alkylалкенил, (alkylaryl)alkyl, (haloaryl)alkyl, (хидроксиарил)алкинил, и т.н. R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} включват хидрокси(C_{1-8})алкил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, aminoalkyl, (например, [(C_{1-4})алкил]₂аминометил), перхало(C_{1-3})алкил (например, трифлуорометил или трифлуороетил), (C_{2-7})хетероцикло(C_{1-5})алкил, и арилокси(C_{1-5})алкил. Подобно, R_{10} включва хидрокси(C_{1-8})алкил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил и трифлуоро(C_{1-6})алкил.

Представителни примери за независимата съвкупност от R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} комплектована с 3-10 членен цикличен пръстен по избор съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от O, S, NH, или N-алкил са показани във фрагментите изложени по-долу.



Представителни примери с формула I където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$ са показани във фрагментите изложени по-долу. Фрагментите по-долу също показват, че където $n > 1$, R_7 и R_8 са независимо избрани за всяка (CR_7R_8) част.



Настоящото изобретение включва хидратите и фармацевтично приемливите соли и солвати на съединенията определени чрез формула I. Съединенията от това изобретение могат да притежават достатъчно базови функционални групи, и съгласно взаимодействието с всяка от многобройните неорганични и органични киселини, да образуват фармацевтично приемлива сол.

Терминът “фармацевтично приемлива сол” както е използван тук, се отнася до соли на съединенията с формула I, които са по същество нетоксични за живи организми. Типични фармацевтично приемливи соли включват тези соли получени чрез взаимодействие на съединенията от настоящото изобретение с фармацевтично приемлива неорганична или органична киселина. Такива

соли също са известни като кисели допълнителни соли. Такива соли включват фармацевтично приемливи соли от направения списък в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977), които са известни на квалифицирания специалист.

Киселините обикновено прилагани да образуват кисели допълнителни соли са неорганични киселини, такива като солна киселина, бромоводородна киселина, йодоводородна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина и други подобни, и органични киселини такива като *p*-толуенсулфонова, метансулфонова киселина, бензенсулфонова киселина, оксалова киселина, *p*-бромобензенсулфонова киселина, карбонова киселина, сукцинова киселина, лимонена киселина, бензоена киселина, оцетна киселина, и други подобни. Пример за такива фармацевтично приемливи соли са сулфат, пиросулфат, бисулфат, сулфит, бисулфит, фосфат, монохидрогенфосфат, дихидрогенфосфат, метафосфат, пирофосфат, бромид, хидробромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, капринат, каприлат, акрилат, аскорбат, формиат, хидрохлорид, дихидрохлорид, изобутират, капроат, хептаноат, пропиолат, глюкуронат, глутамат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, оксалат, малонат, сукцинат, суберинат, себацат, фумарат, малат, малеат, хидроксималеат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, цинамат, хипурат, нитрат, стеарат, фталат, терафталат, бутин-1,4-диоат, бутин-1,4-дикарбоксилат, хексин-1,4-дикарбоксилат, хексин-1,6-диоат, бензоат, хлоробензоат, метилбензоат, хидрозибензоат, метоксибензоат, динитробензоат, *o*-ацетоксибензоат, нафтаден-2-бензоат, фталат, *p*-толуенсулфонат, *p*-бромобензенсулфонат, *p*-хлоробензенсулфонат, ксиленсулфонат, фенилацетат, трифлуороацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, α -хидроксибутират, гликолат, тартарат, хемитартарат, бензенсулфонат, метансулфонат,

етансулфонат, пропансулфонат, хидроксиетансулфонат, 1-нафталенсулфонат, 2-нафталенсулфонат, 1,5-нафталендисулфонат, сол на бадемената киселина, тартарат, и други подобни. Предпочитана фармацевтично приемлива сол е хидрохлорида.

Би трябвало да се признава, че специалното образуване на част която и да е сол от такива изобретения е обикновено безопасно по природа, тъй като солта като цяло е фармацевтично приемлива и не е с нежелателни качества. По-нататък се подразбира че такива соли могат да се представят като хиграт.

Както е използван тук, терминът “стереоизомер” се отнася до съединения получени със същите атоми свързани със същите връзки но притежаващи различни три-измерни структури които не са взаимозаменяеми. Три-измерните структури се наричат конфигурации. Както е използван тук, терминът “енантиомер” се отнася до всеки от двата стереоизомери чийто молекули са взаимно ненаслаждаеми огледални изображения. Терминът “хирален център” се отнася до въглероден атом към който са прикрепени четири различни групи. Както е използван тук, терминът “диастереоизомери” се отнася до стереоизомери които не са енантиомери. Термините “рацемат” или “рацемична смес” се отнасят до смес от енантиомери.

Енантиомерите на съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат разделени от квалифициран специалист от областта като се използват стандартни техники, добре известни от предшестващото състояние на техниката, такива като тези описани от J. Jacques, et al., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, Inc. 1981. Примери за разделяне включват рекристализационни техники или хирална хроматография.

Някои от съединенията от настоящото изобретение имат един или повече хирални центрове и могат да съществуват в

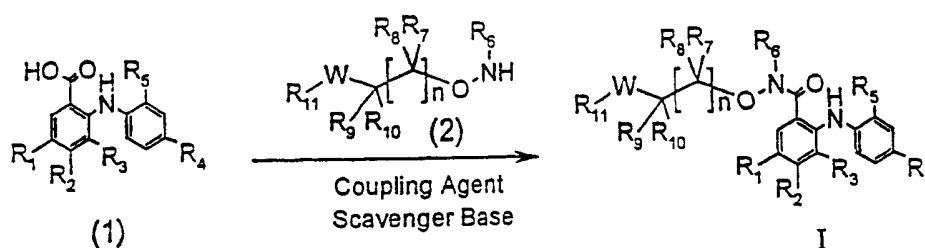
различни стереоизомерни конфигурации. Като последица от тези хирални центрове, съединенията от настоящото изобретение се срещат като рацемати, смеси от енантиомери и като индивидуални енантиомери, както и като диастереомери и смеси от диастереомери. Всички такива рацемати, енантиомери, и диастереомери са в обхвата на настоящото изобретение.

Съединенията с формула I могат да бъдат получени чрез техники и процедури лесно достъпни до един от квалифицираните специалисти от областта, например чрез следните процедури както са поставени по-нататък в следващите схеми. Тези схеми по никакъв начин не са предназначени да ограничат обхвата на изобретението. Всички заместители, освен ако не е отбелязано друго, са предварително определени. Реагентите и изходните материали са лесно достъпни до всеки един от квалифицираните специалисти от областта.

Съединенията с формула I обикновено се получават чрез обединяването на 2-(ариламино)-бензоени киселини (1) с алкоксиамини (2) чрез въздействието на пептиден свързващ агент в присъствието на база, както е показано на схема 1. Предпочитани свързващи агенти включват дифенилфосфинов хлорид (DPP-Cl), бензотриазол-ил-окси-трипиридинофосфониев хексафлуорофосфат (PyBOP), бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат (BOP), N, N'-дициклохексилкарбодиимид (DCC), 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид хидрохлорид (EDCl), или 1,1'-карбонилдипидазол (CDI). Предпочитани бази включват диизопропилетиламин, триетиламин, 4-метилморфолин, или пиридин или заместен пиридин, например, 4-диметиламинопиридин или 2,6-диметилпиридин. Предпочитани разтворители са полярни апротонни разтворители такива като дихлорометан, тетрахидрофуран или диметилформамид. Реакциите обикновено се извършват при

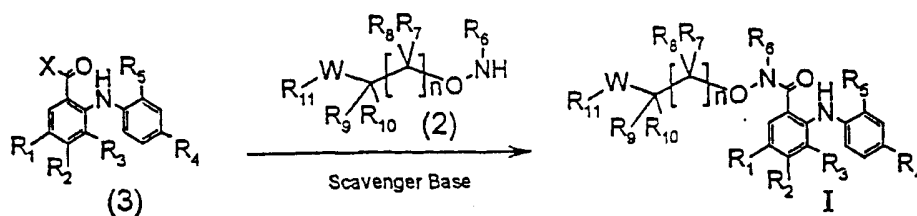
температура между -78°C до около 25°C , и нормално завършват в интервал от около 2 часа до около 5 дни. Амидните продукти могат да бъдат изолирани чрез отделяне на разтворителя, например чрез изпаряване при понижено налягане, и по-нататък пречистване, ако е желателно, чрез стандартни методи такива като хроматография, кристализация или дестилация.

Схема 1: Общо получаване на бензамиди от бензоени киселини



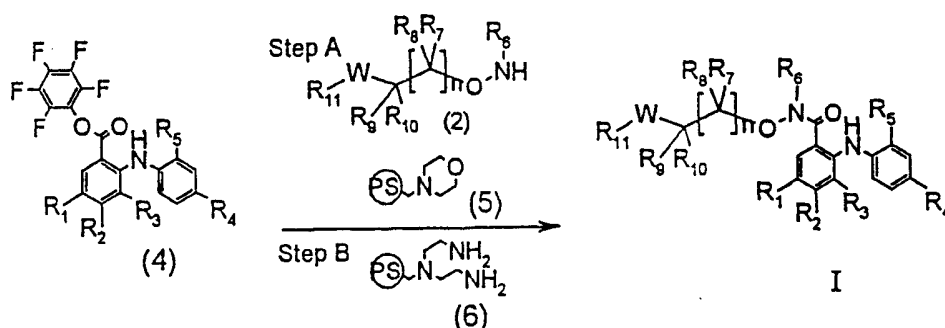
Алтернативно, разкритите съединения също се получават общо, както е показано в схема 2 чрез контакт на алкоксиамин (2) с "активирани" производни на бензоена киселина (3), където активиращата група "X" завършва на кисел халид, анхидрид, смесен анхидрид, или активиран естер, такъв като пентафлуорофенилов естер, нитрофенилов естер или тиоестер. Предпочитани бази включват диизопропиламин, триетиламин, 4-метилморфолин, имидазол, пиридин или заместен пиридин, например, 4-диметиламинопиридин или 2,6-диметилпиридин. Предпочитани разтворители са полярни апротонни разтворители такива като дихлорометан, тетраhydroфуран или диметилформамид. Тези синтетични стратегии, които са подходящи, както за конвенционални така и за комбинирани (паралелни синтези) синтетични методи по-нататък по-долу са изложени в примери.

Схема 2: Общо получаване на бензамиди от "активирани" производни на бензоена киселина



Предпочитани комбинирани методи са изложени в схема 3, където съединенията с формула I се получават чрез реакция в излишък на пентафлуорофенилови естери (4) с алкоксиамини (2) в присъствието на 4-метилморфолин върху полимер носител (PS) (5) в диметилформамид при механично разклащане. След реакционен период от около 16 до 72 часа, се добавя амин върху полимер носител (6) с дихлорометан. След няколко допълнителни часа механично разбъркване, обектите I се получават чрез филтруване, изпаряване на разтворителя и хроматографско пречистване.

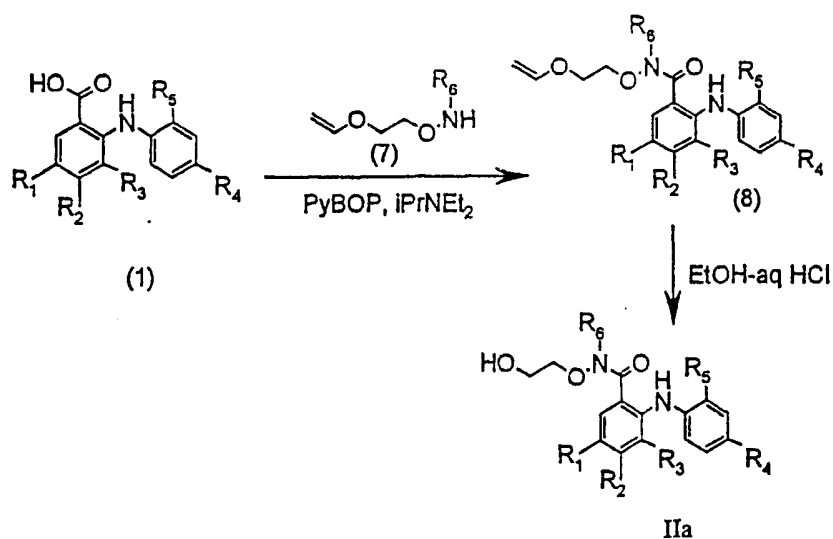
Схема 3: Общо комбинирано получаване на бензамиди от пентафлуорофенилови естери на бензоена киселина



За получаването на съединенията с формула I, където R_{11} = водород, могат да бъдат използвани предпочитани синтетични методи с реагент с формула (2), където $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ са определени, както при формула I, по-горе, и R_{11} е стандартна хидроксилна ($W=O$) или амино ($W=NRa$) защитна група. В такива примери, общи схеми 1-3, по-горе могат да бъдат модифицирани така че да включват стандартно отделяне на споменатите защитни групи. Подходящи защитни групи включват, но не са ограничени до, винилови етери, силилови етери, ацетали, ацетониди и карбамати. Примери на такива модификации са изложени по-долу.

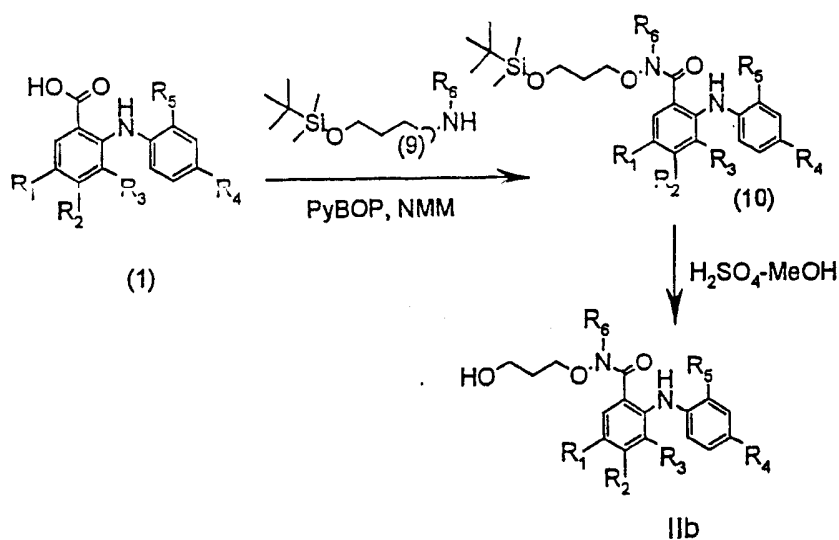
Както е показано в схема 4, предпочитани съединения с формула Ia могат да бъдат получени чрез взаимодействието на бензоени киселини (1) с винилов етер (7), пептиден свързващ агент (например, PyBOP, $iPrNEt_2$) и алкално вещество (например, диизопропилетиламин) за да се получи амид на винилов етер (8). По-нататъшно обработване на винилов етер (8) с киселина води до получаването на съединения с формула IIa.

Схема 4: Представително получаване на хидроксилирани бензамиди като се използва винилов етер като хидроксилна защитна група



Както е показано по-долу в схема 5, предпочитани съединения с формула IIb също могат да бъдат получени чрез взаимодействието на бензоени киселини (1) с подходяща защитна група, такава като терциерен-бутилдиметилсилилов етер (9), в присъствието на пептиден свързващ агент (например, PyBOP) и терциерна аминова база (например, диизопропиламин) за да се получи амид на терциерен-бутилдиметилсилилов етер (10). По-нататъшно обработване на силилов етер (10) с киселина в протонен разтворител води до получаването на съединенията с формула IIb.

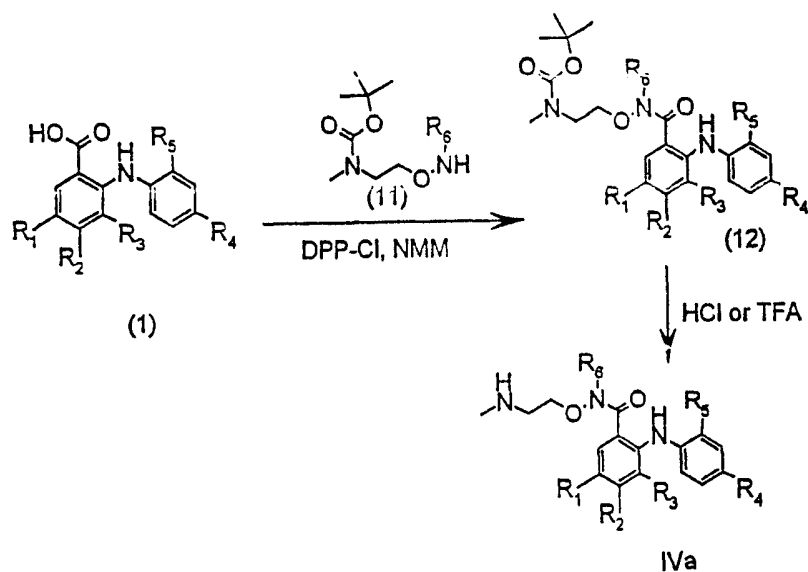
Схема 5: Представително получаване на хидроксилирани бензамиди като се използва силилов етер като хидроксилна защитна група



Предпочитани съединения с формула IVa могат да бъдат получени чрез подобни методи, както е показано в схема 6.

Например, обработване на бензоени киселини (1) с карбамат (11) в присъствието на пептиден свързващ агент, например дифенилфосфинов хлорид (DPP-Cl), в присъствието на терциерна аминова база, например 4-метилморфолин (NMM) довежда до получаване на карбаматен амид (12). Следващо обработване на (12) с подходяща киселина, например трифлуороцетна киселина или хлороводород, води до амини с обща формула IVa, които могат да бъдат изолирани като кисели соли или неутрализирани при стандартни условия за да се получат свободни бази.

Схема 6: Представително получаване на amino-заместени бензамиди като се използва терциерен-бутил карбамат като amino-защитна група

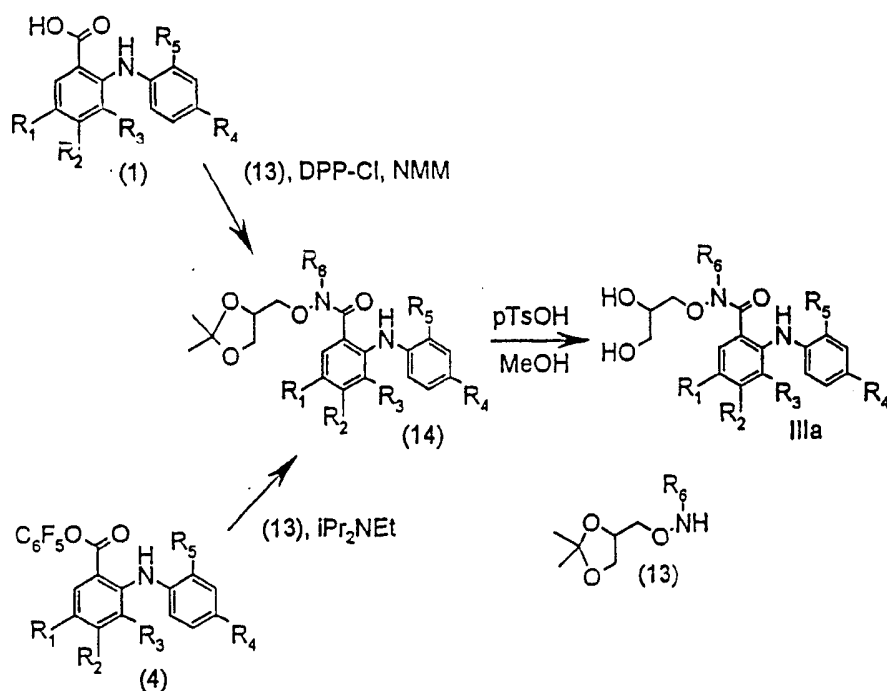


По-нататъшни примери за използването на защитна група са изложени в синтеза на предпочитани съединения с формула IIIa показана в схема 7. Ацетонидни амиди (14) лесно се получават чрез съединяването на ацетонид (13) с бензоена киселина (1) в присъствието на пептиден свързващ агент (например, DPP-Cl)

и терциерна база, например, 4-метилморфолин (NMM).

Алтернативно, те могат да бъдат получени съгласно схема 2 чрез обработването на пентафлуорофенилови естери на бензоена киселина (4) с ацетонид (13) в присъствието на терциерна аминова база (например, диизопропилетиламин). Конверсия на ацетонидните амиди (14) в предпочитани съединения IIIa може да бъде извършена чрез обработване при стандартни условия на киселинна хидролиза, например *p*-толуенсулфонова киселина в метанол.

Схема 7: Представително получаване на дихидроксилирани бензамиди като се използва ацетонид като диолова защитна група



Съединенията с формула I могат също да бъдат получени чрез модифицирането на други съединения с формула I. Например, съединенията с формула I, където R₆=H (15) могат да

бъдат превърнати в съединения с формула I, където $R_6 = \text{алкил}$ (16) чрез обработване с алкилиращи агенти (например, йодометан) в присъствието на алкално вещество (например, калиев карбонат). Алтернативно, съединения с формула I, където $R_{11} = \text{H}$ (17) могат да бъдат превърнати в съединения с формула I, където $R_{11} = \text{алкилкарбонил}$ (18) чрез обработване с кисел хлорид (например, ацетил хлорид) и алкално вещество, такова като триетиламин. Допълнително, съединение с формула I, където $R_4 = \text{H}$ (19) може да бъде получено от съединение с формула I, където $R_4 = \text{йод}$ (20). Илюстрации на тези примери се намират в схеми 8 - 10.

Схема 8: Представително получаване на терциерни бензамиди чрез N-алкилиране

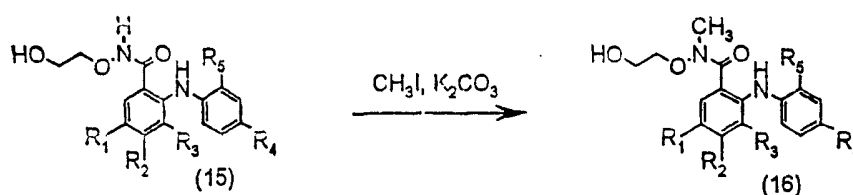


Схема 9: Представително получаване на ацетали чрез ацетилиране

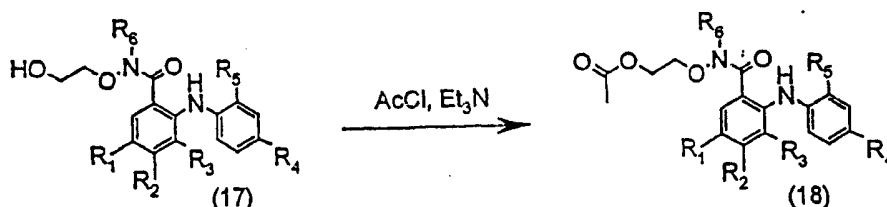
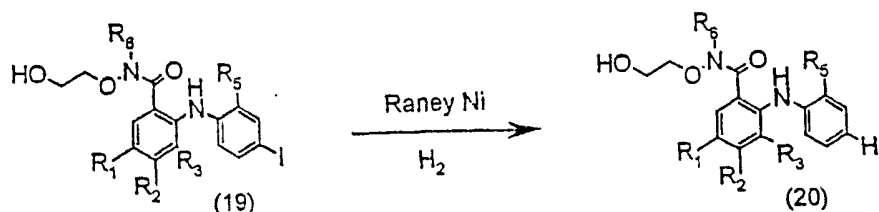


Схема 10: Представителна хидрогенолиза на арил йодиди



Специфични съединения осигурени чрез изобретението

Включват:

хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-
бутокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-
метил-етокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-
етокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-
морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси
пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси -2-
метил-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-
2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-
фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-
фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-
етокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-
2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-
фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-
фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-
фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метоксу-етоксу)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метоксу-етоксу)-етоксу]-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метоксу-етоксу)-етоксу]-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

Допълнително, претенциите осигуряват следните съединения:

5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

5-хлоро-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

Допълнителни съединения описани чрез изобретението
включват:

4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-
бензамид

4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-
етокси]-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-
бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-
фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4,5-дифлуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4,5-дифлуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)- бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]- бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)- бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)- бензамид

N-(3,4-дихидрокси-бетокси)-4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)- бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)- бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)- бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

5-хлоро-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)- бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дигидрокси-пропокси)-4-
 флуоро-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-
 морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-
 пропокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-
 диметил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-
 бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(2-метокси-
 етокси)-етокси]-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-
 бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-
 бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-
 пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-
 етокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-
 бензамид
 5-хлоро-N-(3,4-дигидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-
 фениламино)-бензамид
 5-хлоро-N-(2,3-дигидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-
 фениламино)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-
 морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

5-бромо-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид

- 5-хлоро-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид
- 5-бромо-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметилпропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметилетокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметилциклопропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-3,4,5-трифлуоро-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метоксипропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метилбутокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-[2-(1-хидроксициклопропил)-етокси]-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметилциклопропилметокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидроксиметилциклопропилметокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметилпропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метилпропокси)-бензамид
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4,5-трифлуоро-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-пропокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- N-(2-етоксу-етоксу)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метоксу-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етоксу]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етоксу]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропоксу)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метоксу-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропоксу)-бензамид
- 4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-4,5-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4,5-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(1-хидрокси-метил-циклопропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-4,5-дифлуоро-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4,5-дифлуоро-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-
 бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-
 пропокси)-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-
 бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-
 бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-
 бутокси)-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-
 циклопропил)етокси]-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-
 циклопропилметокси)-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-
 циклопропилметокси)-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-
 пропокси)-бензамид
 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-
 пропокси)-бензамид
 N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-
 фениламино)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-
 фениламино)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-
 фениламино)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-
 хидрокси-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-
 фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-хлоро-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси]-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-
 бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-
 бутокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-
 циклопропил)-етокси]-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-
 циклопропилметокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-
 циклопропилметокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-
 диметил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-
 пропокси)-бензамид
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-
 пропокси)-4-флуоро-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-
 метокси-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-
 пентилокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-
 хидрокси-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-
 бутокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-
 пентилокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-
 циклопропилметокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-
 циклобутилметокси)-бензамид

5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид
 5-хлоро-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид
 5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид
 5-бromo-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

- 5-бромо-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид
- 5-бромо-N-(2-етокси-етокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид
- 5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутоксу)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутоксу)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етоксу]-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметоксу)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метоксу-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутоксу)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметоксу)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметоксу)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

N-(2-етокси-етокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси)]-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

5-хлоро-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-4-метил-пентилокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклопропилметокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидрокси-циклобутилметокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропокси)-бензамид

5-бромо-N-(2-етокси-етокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метокси-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пентилокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-бутокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-3-метил-бутокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[2-(1-хидрокси-циклопропил)-етокси]-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

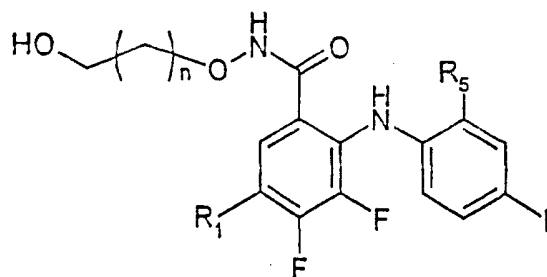
5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1,1-диметил-пропокси)-бензамид

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-1-метил-пропокси)-бензамид , и

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-1,1-диметил-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

Предпочитани съединения са тези от формула I, където R_1 е водород или халоген; и повече за предпочитане, водород, F, Br, или Cl; и най-много за предпочитане, водород; R_4 е водород, йод, бром, хлор, или флуор; и повече за предпочитане водород, йод, хлор, или флуор; и най-много за предпочитане е йод; R_5 е флуор, хлор, или метил; повече за предпочитане е флуор или хлор; и най-много за предпочитане е флуор; n е 1 или 2; или техни комбинации. Предпочитаните съединения са селективни МЕК инхибитори. Най-

предпочитаните съединения са тези в които R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} са водород, W е кислород, и n е 1 или 2 и също тези където, R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , и R_{11} са водород, W е кислород, n е 2, и $R_5(1)$ е водород и $R_5(2)$ е хидроксид. Такива съединения имат формули II и III.



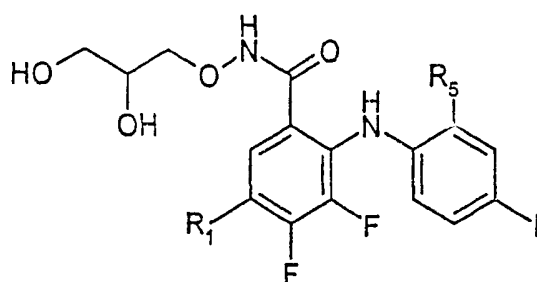
II

където

R_1 е водород или халоген;

R_5 е флуор, хлор, или метил; и

n е 1 или 2.



III

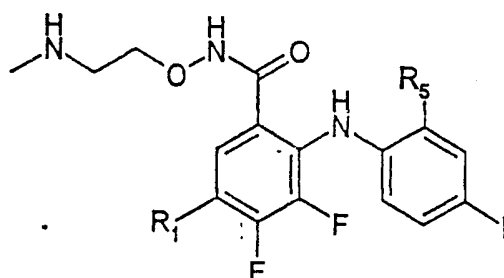
където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор, или метил.

Други най-предпочитани съединения са тези с формула I, където R_1 е водород или халоген такъв като F, Br, или Cl; R_2 и R_3

са флуор; R_4 е йод; R_5 е флуор, хлор, или метил; n е 1; R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са водород, W е NRa и Ra е водород; R_{11} е метил или фенил; и техни фармацевтично приемливи соли. Такива съединения имат формули IV и V.

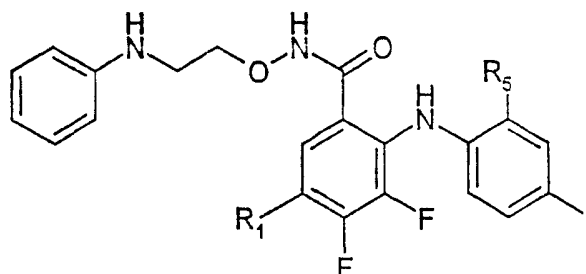


IV

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.



V

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

Предпочитани съединения от настоящото изобретение включват, но не са ограничени до следните съединения:

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид; хидрохлорид;

N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид; и

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид.

В друг аспект, настоящото изобретение осигурява кристална форма I и форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (по-долу отбелязани като “форма I на съединение А” и “форма II на съединение А”, съответно) или техни хидрати, кристална форма I и форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-

фениламино)-бензамид (по-долу отбелязани като “форма I на съединение B” и “форма II на съединение B”, съответно) или техни хидрати, и кристална форма I и форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (по-долу отбелязани като “форма I на съединение C” и “форма II на съединение C”, съответно) или техни хидрати.

Настоящото изобретение също осигурява кристална форма I и форма II на съединение A или негови хидрати, кристална форма I и форма II на съединение B или негови хидрати, и кристална форма I или форма II на съединение C или негови хидрати (по-долу споменати общо като “кристални форми” или “кристални форми” от настоящото изобретение, освен ако е предвидено друго), които са полезни като фармацевтични вещества, методи за тяхното получаване и изолиране, фармацевтични състави които включват тези съединения и фармацевтично приемлив носител, фармацевтични методи за лечение. Новите кристални съединения от настоящото изобретение са полезни като инхибитори на MEK.

Кристалните форми осигурени от настоящото изобретение могат да бъдат охарактеризирани чрез техните кристални решетки при дифракция на рентгенови лъчи от прах.

Кристалната форма I и форма II на съединение A, кристалната форма I и форма II на съединение B, и кристалната форма I и форма II на съединение C са охарактеризирани чрез техните кристални решетки при дифракция на рентгенови лъчи от прах. Така, дифракцията на рентгеновите лъчи от кристалните решетки на кристалните форми от настоящото изобретение се измерва от Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация.

Апаратура

Rigaku Ultima + дифрактометър с IBM-съвместим интерфейс
съръжен с 6 позиционен автоматичен уред за взимане на проби,
софтуер = RigMeas v2.0 (Rigaku, December 1995) and JADE 3.1
(Materials Data, Inc.).

CuK_α радиация (40 mA, 40 kV, $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$). Прорези I и II при 0.5° ,
прорез III при 0.3° .

Методология

Силициевият еталон се държи една седмица, проверява се
съосността на рентгеновата тръба.

Непрекъснато $\theta/2\theta$ сканиране: 3.00° до 50.00° в 2θ , скорост
на сканиране $1^\circ/\text{min}$: стъпка $1.0 \text{ sec}/0.04^\circ$.

Пробата се изважда от ампулата и се пресова в алуминиев
държател без силиций. Широчина на пробата 5 mm.

Пробите се складират и държат при стайна температура.

Пробите се въртят при 40 rpm около вертикална ос по време на
събиране на данни.

Таблица 1 поставя под формата на списък кристалната
решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална
форма I на съединение A, изразени с термини 2-та (2θ), d-
интервали или $d(A)$, и относителни интензитети чрез максимална
площ с относителен интензитет $>10\%$ измерен с Rigaku Ultima +
дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че
компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под
формата на списък в таблица 1.

Таблица 1

2-мега	d(A)	относителен интензитет (> 10 %)
7.078	12.4779	15.2
14.123	6.2659	15.4
15.280	5.7939	58.7
15.836	5.5917	31.4
16.880	5.2481	42.2
18.082	4.9019	41.4
19.162	4.6280	67.4
20.279	4.3754	21.1
21.360	4.1565	73.6
22.325	3.9789	14.4
23.400	3.7984	79.3
24.522	3.6271	11.0
25.480	3.4929	24.6
26.159	3.4037	100.0
26.801	3.2337	48.9
27.842	3.2017	22.8
28.280	3.1531	45.4
29.475	3.0280	16.0
32.118	2.7845	19.7
33.248	2.6924	10.6
33.645	2.6615	16.3
40.008	2.2517	10.6
42.885	2.1071	12.1
44.095	2.0520	12.8

Таблица 2 поставя под формата на списък кристалната решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална форма II на съединение A, изразени с термини 2-мема (2θ), d-интервали или d(A), и относителни интензитети чрез максимална площ с относителен интензитет >10 % измерен с Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под формата на списък в таблица 2.

Таблица 2

2-мема	d(A)	относителен интензитет (> 10 %)
11.582	7.6344	11.2*
12.598	7.0205	13.0*
15.622	5.6678	17.1
17.302	5.1211	29.3
17.886	4.9551	13.3
20.345	4.3614	49.8
21.140	4.1991	31.0
22.137	4.0123	81.7
24.855	3.5793	100.0*
25.885	3.4391	15.1
26.699	3.3362	23.3
27.842	3.2018	23.7
30.059	2.9704	11.8
30.948	2.8871	33.4
33.799	2.6498	24.8
35.399	2.5336	16.2
38.242	2.3516	33.9

39.282	2.2916	11.3
40.755	2.2122	12.6
41.641	2.1671	11.7
43.570	2.0756	24.5
46.958	1.9334	19.5

Таблица 3 поставя под формата на списък кристалната решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална форма I на съединение B, изразена с термини 2-тета (2θ), d-интервали или d(A), и относителни интензитети чрез максимална площ с относителен интензитет $>10\%$ измерен с Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под формата на списък в таблица 3.

Таблица 3

2-тета	d(A)	относителен интензитет ($> 10\%$)
10.560	8.3702	14.9*
13.720	6.4488	10.3*
14.619	6.0543	13.9
17.258	5.1340	12.4
17.958	4.9354	44.5
18.219	4.8654	15.8
18.998	4.6675	38.1*
19.258	4.6052	12.3
20.142	4.4050	17.7
21.002	4.2264	18.5
21.940	4.0479	53.2

22.360	3.9727	19.3
23.680	3.7541	100.0*
24.043	3.6983	16.9
24.919	3.5702	67.3
26.278	3.3886	20.1
27.603	3.2289	40.6
28.024	3.1813	30.7
30.100	2.9665	14.6
32.142	2.7825	15.8
32.298	2.7694	14.6
32.938	2.7171	14.7
35.841	2.5034	16.3
37.660	2.3865	15.6

Таблица 4 поставя под формата на списък кристалната решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална форма II на съединение В, изразена с термини 2-тета (2θ), d-интервали или d(A), и относителни интензитети чрез максимална площ с относителен интензитет >10 % измерен с Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под формата на списък в таблица 4.

Таблица 4

2-тета	d(A)	относителен интензитет (> 10 %)
5.482	16.1076	39.6*
10.721	8.2453	20.3
16.478	5.3751	21.9

19.563	4.5340	73.2*
22.019	4.0334	100.0
22.478	3.9521	16.1
23.621	3.7634	11.1
24.100	3.6896	31.9
24.959	3.5647	98.2
26.181	3.4010	15.1
27.621	3.2269	31.7
29.081	3.0681	17.7
30.476	2.9307	11.4
31.698	2.8204	38.9
33.263	2.6913	19.4
39.020	2.3064	10.2

Таблица 5 поставя под формата на списък кристалната решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална форма I на съединение C, изразена с термини 2-тема (2θ), d-интервали или d(A), и относителни интензитети чрез максимална площ с относителен интензитет >10 % измерен с Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под формата на списък в таблица 5.

Таблица 5

2-тема	d(A)	относителен интензитет (> 10 %)
10.548	8.3798	14.6*
13.703	6.4568	11.3*
17.887	4.9549	19.9

18.958	4.6772	27.3*
20.122	4.4093	10.9
21.950	4.0460	58.3
22.321	3.9796	13.4
23.640	3.7604	100.0*
24.803	3.5867	66.6
26.244	3.3929	12.1
27.570	3.2327	21.6
28.000	3.1840	31.9
29.566	3.0189	23.1
32.234	2.7748	18.3
32.769	2.7307	16.4
35.804	2.5059	13.8
37.641	2.3877	16.8
41.402	2.1791	14.4
41.956	2.1516	10.0
44.600	2.0300	13.9

Таблица 6 поставя под формата на списък кристалната решетка при дифракция на рентгенови лъчи от прах за кристална форма II на съединение C, изразена с термини 2-тета (2θ), d-интервали или d(A), и относителни интензитети чрез максимална площ с относителен интензитет >10 % измерен с Rigaku Ultima + дифрактометър с CuK_α радиация. Би трябвало да се отбележи, че компютърно-генерирани, незакръглени числа са направени под формата на списък в таблица 6.

Таблица 6

2-мета	d(A)	относителен интензитет (> 10 %)
5.550	15.91107	21.8*
10.763	8.2128	22.3
16.485	5.3729	11.8
19.636	4.5173	73.5*
20.922	4.2425	20.6
22.043	4.0291	54.0
23.683	3.7538	18.0
24.153	3.6817	52.6
24.996	3.5595	100.0
26.236	3.3939	11.4
27.680	3.2201	25.2
28.037	3.1799	22.4
29.120	3.0641	21.5
31.718	2.8187	36.4
32.794	2.7287	13.3
33.314	2.6872	10.8
34.085	2.6282	13.6
41.999	2.1494	14.6
42.278	2.1359	10.3

Кристалните форми от настоящото изобретение могат да съществуват в безводни форми както и като хидратирани форми. Изобщо, хидратираните форми, са еквивалентни на нехидратираните форми и са предвидени да бъдат включени в обхвата на настоящото изобретение.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма I на съединение A, който включва кристализиране на съединение A от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма I на съединение A.

Точните условия при които се образува кристална форма I на съединение A могат да бъдат емпирично определени и е възможно да се достигне до редица методи които бяха открити като подходящи за практиката. Желаната форма I може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в подходящ разтворител, такъв като етанол и утаяване с вода; чрез разтваряне на твърдото вещество в минимално количество от кипящ разтворител, такъв като етанол и добавяне на вода към кипящия разтворител; и чрез разтваряне на твърдото вещество в минимално количество кипящ разтворител, такъв като етил ацетат, и добавяне на подходящ разтворител, такъв като хептан към кипящия разтворител, както е по-пълно изложено нататък в пример 39A по-долу.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма II на съединение A, който включва кристализиране на съединение A от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма II на съединение A.

Точните условия при които се образува кристална форма II на съединение A могат да бъдат емпирично определени и е възможно да се достигне до редица методи които бяха открити като подходящи за практиката. Желаната форма II може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в подходящ разтворител, такъв като етил ацетат/хексани или суспендиране на твърдото вещество в подходящ разтворител, такъв като хептан- CH_2Cl_2 (1 : 1), както е по-пълно изложено нататък в пример 39 по-долу.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма I на съединение B, който включва кристализиране на съединение B от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма I на съединение B.

Точните условия при които се образува кристална форма I на съединение B могат да бъдат емпирично определени и беше възможно да се достигне до редица методи които бяха открити като подходящи за практиката. Желаната форма I може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в хексан-АсОEt. По-подробно процедурата е изложена нататък в пример 49 по-долу.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма II на съединение B, който включва кристализиране на съединение B от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма II на съединение B.

Точните условия при които се образува кристална форма II на съединение B могат да бъдат емпирично определени и беше възможно да се достигне до метод който беше открит като подходящ за практиката. Желаната форма II може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в етил ацетат и хептан или чрез суспендиране на твърдото вещество в хексан-АсОEt, като е по-пълно изложено нататък в примери 49 и 49А по-долу.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма I на съединение C, който включва кристализиране на съединение C от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма I на съединение C.

Точните условия при които се образува кристална форма I на съединение C могат да бъдат емпирично определени и беше възможно да се достигне до метод който беше открит като подходящ за практиката. Желаната форма I може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в хексан-АсОEt.

По-подробно процедурата е изложена нататък в пример 50 по-долу.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаването на кристална форма II на съединение С, който включва кристализиране на съединение С от разтвор на разтворители при условия при които се добива кристална форма II на съединение С.

Точните условия при които се образува кристална форма II на съединение С могат да бъдат емпирично определени и беше възможно да се достигне до метод който беше открит като подходящ за практиката. Желаната форма II може да бъде получена чрез суспендиране на твърдото вещество в етил ацетат и хептан, или чрез суспендиране на твърдото вещество в хексан-АсОEt, като е по-пълно изложено нататък в примери 50 и 50А по-долу.

Както е използван тук, терминът “пациент” се отнася до всяко топло-кръвно животно, такова като, но не ограничено до, човек, кон, куче, морско свинче, или мишка. За предпочитане, пациентът е човек.

Терминът “лечение” за целите на настоящото изобретение се отнася до профилактика или предотвратяване, подобрене или отстраняване на състояние някога наречено установено състояние.

Селективни МЕК 1 или МЕК 2 инхибитори са тези съединения, които инхибират МЕК 1 или МЕК 2 ензими, съответно, без съществено инхибиране на други ензими такива като МКК3, РКС, Cdk2A, фосфоорилазна киназа, EGF, и PDGF рецепторни кинази, и C-src. Изобщо, селективният МЕК 1 или МЕК 2 инхибитор има IC_{50} за МЕК 1 или МЕК 2 което е най-малко едно-петдесет (1/50) както IC_{50} за един от гореспоменатите други ензими. За предпочитане, селективният инхибитор има IC_{50} което е най-малко 1/100, повече за предпочитане 1/500, и даже повече за предпочитане

1/1000, 1/1500, или по-малко отколкото неговото IC_{50} или това на един или повече от горе-споменатите ензими.

Разкритите състави са полезни както за профилактика, така и за терапевтични лечения на заболявания или състояния свързани с хиперактивността на МЕК, както и заболявания или състояния модулирани от каскадата МЕК. Примери включват, но не ограничават, до удар, септичен шок, сърдечна недостатъчност, остеоартрит, ревматоиден артрит, отхвърляне при трансплантиране на орган, и различни тумори такива като яйчников, белодробен, панкреасен, мозъчен, простатен, и колоректален.

Изобретението по-нататък се отнася до метод за лечение на пролиферативни заболявания, такива като карцином, рестеноза, псориазис, аутоимунно заболяване и атеросклероза. Други аспекти на изобретението включват методи за лечение на МЕК-свързани (включващи gas-свързани) карциноми, така или иначе, твърди или хемопоеични. Примери за карциноми включват мозъчен, на гърдата, белодробен, такъв като "non-small cell lung", яйчников, панкреатичен, простатен, бъбречен, колоректален, цервикален, остра левкемия, и стомашен карцином. По-нататъшни аспекти на изобретението включват методи за лечение или намаляване симптомите на ксенографтско (трансплантиране на клетка(и), кожа, крайник, орган или костен мозък) отхвърляне, остеоартрит, ревматоиден артрит, мехурна фиброза, усложнения на диабет (включващи диабетна ретинопатия и диабетна нефропатия), увеличаване на черния дроб, увеличаване на сърцето, удар (такъв като остър фокален исхемичен удар и глобална церебрална исхемия), сърдечна недостатъчност, септичен шок, астма, болест на Алцхаймер, и хронична или невропатична болка. Съединенията от изобретението също са полезни като антивирусни агенти за лечение

на вирусни инфекции такива като HIV, хепатит (В) вирус (HBV), човешки папиломен вирус (HPV), цитомегаловирус (CMV), и вирус на Epstein-Barr (EBV). Тези методи включват етап на прилагане спрямо пациент в нужда от такова лечение, или страдащ от такова заболяване или състояние, на терапевтично ефективно количество от разкритото съединение, включително негови кристални форми, или фармацевтичен състав.

Терминът “хронична болка” за целите на настоящото изобретение включва, но не се ограничава до, невропатична болка, идиопатична болка, и болка свързана с хроничен алкохолизъм, недостатъчност на витамини, уремия, или хипотиреоидизъм. Хроничната болка се свързва с многобройни състояния включващи, но не ограничени до, възпаление, артрит, и след-оперативна болка.

Както е използван тук, терминът “невропатична болка” е свързан с многобройни състояния които включват, но не са ограничени до, възпаление, следоперативна болка, фантомна болка, болка при изгаряне, подагра, невралгия на тригеминуса, остра херпетична и следхерпетична болка, пареща болка, диабетична нефропатия, плексус откъсване, неурома, васкулитис, вирусна инфекция, рана при смачкване, рана при стягане, тъканна рана, ампутация на крайник, след-оперативна болка, артритна болка, и повреда на нерв между периферната нервна система и централната нервна система.

Изобретението също се отличава с методи за комбинирана терапия, такива като метод за лечение на рак, който метод по-нататък включва осигуряване на радиационна терапия или химиотерапия, например, с митотични инхибитори такива като таксан или алкалоид винка. Примери за митотични инхибитори включват паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин, и винфлунин. Други терапевтични комбинации включват

МЕК инхибитор от изобретението и антиканцерогенен агент такъв като цисплатина, 5-флуороурацил или 5-флуоро-2-4(1H,3H)-пиримидиндион (5FU), флутамид, и гемцитабин.

Химиотерапията или радиационната терапия могат да бъдат прилагани преди, едновременно, или след прилагането на разкритото съединение съгласно нуждите на пациента.

Квалифицираният специалист от областта е способен да определи, съгласно известните методи, подходящото терапевтично-ефективно количество или доза на съединението от настоящото изобретение приложимо спрямо пациента, вземайки предвид фактори такива като възраст, тегло, общо здравословно състояние, прилаганото съединение, начинът на приложение, вида на болката или състоянието изискващо лечение, и наличието на други предписани лекарства. Изобщо, ефективното количество или терапевтично-ефективното количество ще бъде между около 0.1 и около 1000 mg/kg на ден, за предпочитане между около 1 и около 300 mg/kg телесно тегло, и дневните дози ще бъдат между около 10 и около 5000 mg за възрастен пациент с нормално тегло. Търговски достъпни капсули или други формулировки (такива като течности и таблетки покрити с филм) от 100 mg, 200 mg, 300 mg, или 400 mg могат да бъдат прилагани съгласно разкритите методи.

Съединенията от настоящото изобретение, включващи кристални форми, за предпочитане се формулират преди да се приложат. Затова, друг аспект на настоящото изобретение е фармацевтичен състав включващ съединение с формула I и фармацевтично приемлив носител. При производство на съставите от настоящото изобретение, активният компонент, такъв като съединение с формула I, обикновено ще се смеси с носителя, или разрежи с носител или затвори в носител. Единичните дозови форми или фармацевтични състави включват таблетки, капсули, пилули,

прахове, гранули, водни и неводни орални разтвори и суспензии, и парентерални разтвори опаковани в кутии приспособени за подразделяне в индивидуални дози.

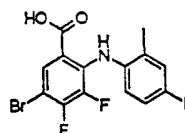
Единичните дозови форми могат да бъдат приспособени за различни методи на приложение, включващи контролирано освобождаване на формулировките, такова като подкожни имплантирания. Методите на приложение включват орално, ректално, парентерално (интравенозно, интрамускулно, подкожно), в телесна кухина, интравагинално, интраперитонеално, интравизикално, локално (капки, прахове, мехлеми, гелове или крем) приложение, и чрез инхалация (спрей отнасящ се до бузата или устата или носа).

Парентералните формулировки включват фарамацевтично приемливи водни или неводни разтвори, дисперсия, суспензии, емулсии и стерилни прахове за тяхното получаване. Примери за носители включват вода, етанол, полиоли (пропилен гликол, полиетилен гликол), растителни масла, и инжектируеми органични естери такива като етил олеат. Течливостта може да бъде поддържана чрез използването на покритие такова като лецитин, повърхностно-активно вещество, или поддържане на подходящ размер на частиците. Носителите за твърдите дозови форми включват (a) пълнители или инертни вещества, (b) свързващи вещества, (c) овлажнители, (d) разлагащи вещества, (e) забавители на разтварянето, (f) ускорители на абсорбцията, (g) адсорбенти, (i) буферизиращи агенти, и (j) пропеланти.

Съставите също могат да съдържат синергични добавки такива като консерванти, умокрители, емулгатори, и дозиращи агенти; антимикробни агенти такива като парабени, хлоробутанол, фенол, и сорбинова киселина; изотонични агенти такива като захар или натриев хлорид; агенти за продължително абсорбиране такива

като алуминиев моностеарат и желатин; и агенти усилващи абсорбцията.

Следващите примери представляват типични синтези на съединенията от настоящото изобретение както е описано общо взето по-горе. Тези примери са само илюстративни и не са предназначени, по никакъв начин, да ограничат изобретението. Реагентите и изходните материали са лесно достъпни за един квалифициран специалист от областта.



Получаване 1

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

Към разбъркан разтвор съдържащ 1.88 g (0.00791 mol) 2-амино-5-йодотолуен в 10 ml тетрахидрофуран при -78°C се добавят 6 ml (0.012 mol) 2.0 M разтвор на литиев диизопропиламид в тетрахидрофуран/хептан/етилбензен (Aldrich). Получаващата се зелена суспензия се разбърква енергично в продължение на 10 минути, след което време се добавя разтвор на 1.00 g (0.00392 mol) 5-бромо-2,3,4-трифлуоробензоена киселина в 15 ml тетрахидрофуран. След това охлаждащата баня се отстранява, и реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа. Сместа се концентрира, и концентратът се обработва с 100 ml разрежена (10 %) водна солна киселина. Получената суспензия се екстрахира с етер (2 x 150 ml), и събраните органични екстракти се сушат (MgSO_4) и се концентрират под вакуум за да се получи оранжево твърдо вещество. Твърдото вещество се превръща в прах с кипящ дихлорометан, охлажда се до стайна температура, и се събира чрез филтруване. Твърдото вещество се промива с дихлорометан, и се

суши във вакуумна пещ (80 °C) за да се получат 1.39 g (76 %) жълто-зелен прах; mp 259.5-262 °C;

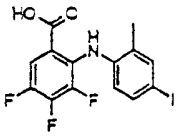
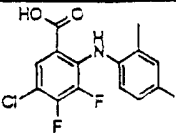
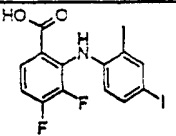
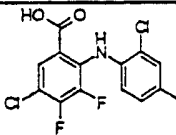
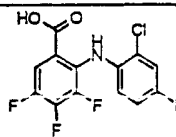
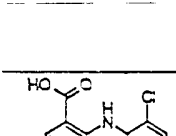
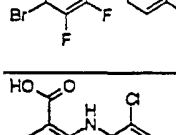
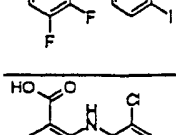
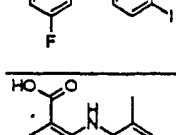
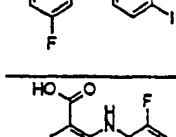
^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.03 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 7.5, 1.9 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 1.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.4, 1.9 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.4, 6.0 Hz), 2.24 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO): δ -123.40 до -123.47 (m); -139.00 до -139.14 (m); IR (KBr) 1667 (C=O удължаване) cm^{-1} ; MS (CI) $M+1$ = 469.

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{INO}_2$:

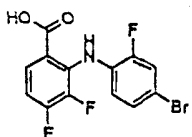
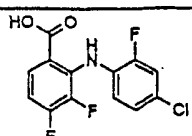
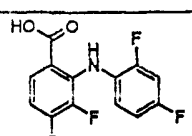
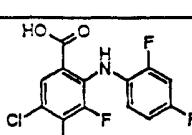
C, 35.93/36.15; H, 1.94/1.91; N, 2.99/2.70; Br, 17.07/16.40; F, 8.12/8.46; I, 27.11/26.05 .

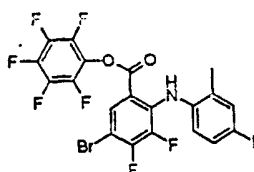
Получавания

Получавания 2 до 25 в таблица 7 по-долу са извършени по общата процедура от пример 1.

Получаване		Съединение	ТТ °С
2		3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	206-210
3		5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	249-251
4		3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	240.5-244.5
5		5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина	293.3-293.6
6		2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-бензоена киселина	237-239
7		5-бром-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина	302-304
8		2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина	226-228
9		2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-бензоена киселина	242-247
10		4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	224-229.5
11		3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-	

		фениламино)-бензоена киселина	
12		5-бромо-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	
13		4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	215-217
14		3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	200-201
15		5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	258-259
16		5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	256-258
17		4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	244-245
18		5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	296-298
19		5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-фениламино)-бензоена киселина	267-269
20		2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-бензоена киселина	245, разл.
21		4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина	238-239

22		2-(4-бromo-2-флуоро фениламино)-3,4-дифлуоро- бензоена киселина	214.4-214.9
23		2-(4-хлоро-2-флуоро фениламино)-3,4-дифлуоро- бензоена киселина	215.4-215.6
24		2-(2,4-дифлуоро-фениламино)- 3,4-дифлуоро-бензоена киселина	191.8-192.0
25		5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро фениламино)-3,4-дифлуоро- бензоена киселина	240-240.3



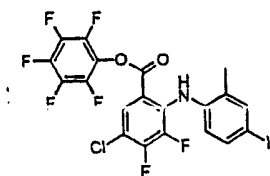
Получаване 26

Пентафлуорофенилов естер на 5-бromo-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

Към разтвор на 5-бromo-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина (получена както е описано в WO 99/01426) (1.61 g, 3.4 mmol) и пиридин (0.31 mL, 3.83 mmol) в безводен диметилформамид (7 mL) се добавя пентафлуорофенил трифлуороацетат (0.71 mL, 4.13 mmol). Полученият разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Реакционната смес се разрежда с етер (100 mL) и се промива с вода (40 mL), 0.1 M водна солна киселина (40 mL), наситен воден разтвор

на натриев бикарбонат (40 mL), и наситена солна луга (40 mL). Органичните части се сушат над безводен магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане за да се направи пяна, която се пречиства върху силикагел. Елуиране с хексани-етилов ацетат (19:1) осигурява пентафлуорофенилов естер на 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина (1.95 g, 89 %) като бледо жълт прах: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz 1H), 6.70 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

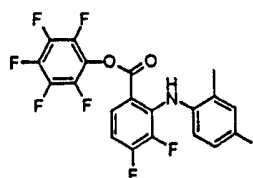
Получавания 27-46 са извършени по общата процедура на получаване 26.



Получаване 27

Пентафлуорофенилов естер на 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

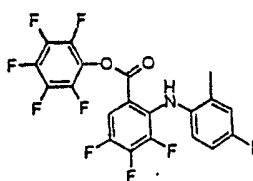
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -125.1 (dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1F), -139.1 (d, $J = 17.7$ Hz, 1F), -152.6 (d, $J = 17.7$ Hz, 2F), -156.9 (t, $J = 20.3$ Hz, 1H), -161.9 (t, $J = 20.2$ Hz, 2H); MS (APCI-) = 587.9.



Получаване 28

Пентафлуорофенилов естер на 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); MS (APCI-) = 554.0.



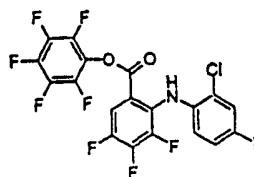
Получаване 29

Пентафлуорофенилов естер на 3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

ТТ: 108.5-110.6 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 7.89 (ddd, $J = 10.4, 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -137.25 (d, $J = 16.8$ Hz, 1F), -144.18 (dd, $J = 21.4, 10.7$ Hz, 1F), -145.55 (td, $J = 21.4, 7.6$ Hz, 1F), -152.31 (d, $J = 18.3$ Hz, 2F), -156.60 (t, $J = 21.4$ Hz, 1F), -161.62 (t, $J = 18.3$ Hz, 2F).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{20}\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_8\text{I}$:

C, 41.91/41.52; H, 1.41/1.32; N, 2.44/2.36; F, 26.52/26.34; I, 22.14/22.19 .



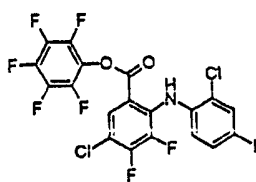
Получаване 30

Пентафлуорофенилов естер на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-бензоена киселина

ТТ: 98.2-99.2 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H), 7.93 (ddd, $J = 10.1, 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -134.42 (d, $J = 18.3$ Hz, 1F), -141.59 (dd, $J = 21.4, 9.2$ Hz, 1F), -145.26 (td, $J = 21.4, 7.6$ Hz, 1F), -152.26 (d, $J = 18.3$ Hz, 2F), -156.46 (t, $J = 21.4$ Hz, 1F), -161.53 (t, $J = 18.3$ Hz, 2F).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_8\text{ClI}$:

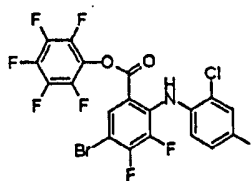
C, 38.45/38.39; H, 0.85/0.91; N, 2.36/2.32; Cl, 5.97/6.32; F, 25.60/25.68; I, 21.38/21.32 .



Получаване 31

Пентафлуорофенилов естер на 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H); MS (APCI-) = 607.8



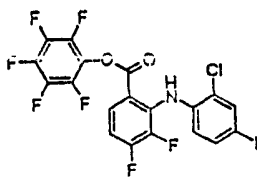
Получаване 32

Пентафлуорофенилов естер на 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

Добив, 1.99 g (61 %); mm. 112-114 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.713 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -116.43 (dd, J = 19.8, 6.1 Hz, 1F), -135.59 (dd, J = 18.3, 6.1 Hz, 1F), -152.2 (d, J = 16.8 Hz, 2F), -156.47 (t, J = 21.4 Hz, 1F), -161.53 (t, J = 18.3 Hz, 2F).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_7\text{BrClI}$:

C, 34.87/34.72; H, 0.77/0.65; N, 2.14/2.07; F, 20.32/20.68; Cl, 5.42/6.06; Br, 12.21/11.67; I, 19.39/19.75 .



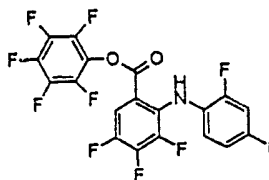
Получаване 33

Пентафлуорофенилов естер на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

Добив, 2.15 g (75 %); mm. 108.5-110.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.48 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -123.74 (s, 1F), -139.17 (d, J = 16.8 Hz, 1F), -152.35 (d, J = 21.4 Hz, 2F), -156.96 (t, J = 21.4 Hz, 1F), -161.81 (t, J = 21.4 Hz, 2F).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{19}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_7\text{ClI}$:

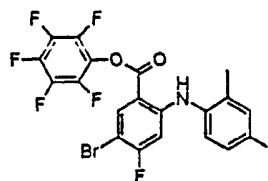
C, 39.65/39.32; H, 1.05/0.91; N, 2.43/2.35; F, 23.10/22.85; Cl, 6.16/6.92; I, 22.05/22.50.



Получаване 34

Пентафлуорофенилов естер на 3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

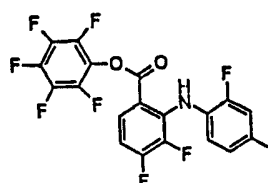
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 1H); MS (APCI) = 575.9



Получаване 35

Пентафлуорофенилов естер на 5-бромо-4-флуоро-2-(4-йодо-2-метилфениламино)-бензоена киселина

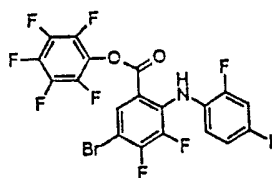
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ацетон- d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.44 (d, 1H, $J = 7.81$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 1.22$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.31, 1.96$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 11.48$ Hz), 2.22 (s, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, ацетон- d_6) δ -97.1 (t), -155.0 (t), -160.2 (t), -165.1 (t). MS (APCI-) 415.8 m/z, 429.9 m/z, 447.9 m/z, 615.8 m/z.



Получаване 36

Пентафлуорофенилов естер на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

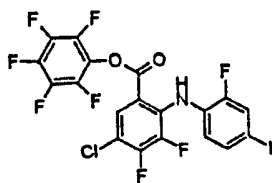
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1H), 8.04 (ddd, $J = 9.3, 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (td, 9.1, 6.8 Hz, 1H), 6.77 (td, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -124.3, -125.1, -143.5, -152.6, -157.3, -162.1; MS (APCI-) = 557.9.



Получаване 37

Пентафлуорофенилов естер на 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

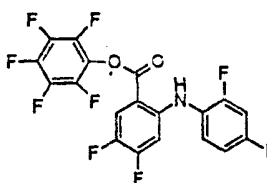
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ацетон- d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.39 (ddd, $J = 7.1, 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, ацетон- d_6) δ -120.5, -127.1, -141.5, -154.7, -159.8, -164.8; MS (APCI-) = 635.8, 637.8.



Получаване 38

Пентафлуорофенилов естер на 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124.6, -124.9, -140.3, -152.5, -156.8, -161.9; MS (APCI-) = 591.8, 593.8.



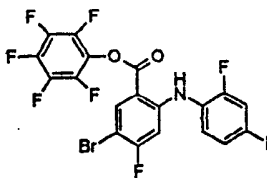
Получаване 39

Пентафлуорофенилов естер на 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

^1H -NMR (400 MHz, ацетон- d_6): δ 8.99 (br. s.), 8.17 (dd, 1H, $J = 10.99, 8.79$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 10.0, 1.95$ Hz), 7.63 (m, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.04 (qd, 1H, $J = 6.84, 1.47$ Hz). ^{19}F - NMR (376 MHz, ацетон- d_6) δ -123.0 (t), -125.7 (p), -150.8 (m), -155.1 (d), -160.1 (t), -165.0 (t). MS (APCI-) 355.9 m/z, 391.9 m/z, 558.0 m/z.

Аналитично изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{INO}_2$:

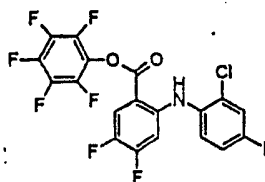
C, 40.81; H, 1.08; N, 2.50. Намерено: C, 40.92; H, 1.00; N, 2.32.



Получаване 40

Пентафлуорофенилов естер на 5-бромо-4-флоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина

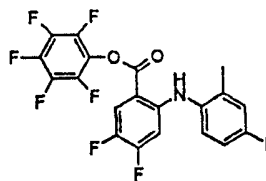
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ацетон- d_6): δ 9.11 (br. s.), 8.2 (dd, 1H, $J = 11.24$, 8.79 Hz), 7.9 (d, 1H, $J = 1.95$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.55$, 2.2 Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 13.18$, 6.83 Hz). $^{19}\text{F- NMR}$ (376 MHz, ацетон- d_6) δ -96.8, -122.4, -155.0, -160.0, -165.0. MS (APCI-) 415.8 m/z (d), 453.8 m/z (d), 617.8 m/z (d). Аналитично изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{INO}_2$: C, 34.39; H, 0.98; N, 2.66. Намерено: C, 36.61; H, 0.99; N, 2.09.



Получаване 41

Пентафлуорофенилов естер на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-бензоена киселина

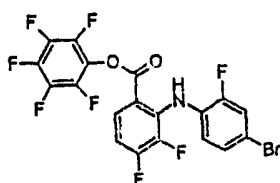
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ацетон- d_6): δ 9.11 (br. s.), 8.2 (dd, 1H, $J = 11.24$, 8.79 Hz), 7.9 (d, 1H, 1.95 Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.55$, 2.2 Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 13.18$, 6.83 Hz). $^{19}\text{F- NMR}$ (376 MHz, ацетон- d_6) δ -125.5 (p), -150.1 (m), -155.1 (d), -160.0 (t), -164.9 (t). MS (APCI-) 355.9 m/z, 389.9 m/z, 407.9 m/z, 573.9 m/z.



Получаване 42

Пентафлуорофенилов естер на 4,5-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина

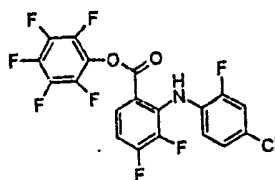
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ацетон- d_6): δ 8.92 (br. s.), 8.14 (dd, 1H, $J = 11.23$, 8.79 Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 1.46$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.31$, 2.2 Hz), 7.2 (d, 1H, $J = 8.31$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 13.19$, 6.84 Hz), 2.24 (s, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, ацетон- d_6) δ -125.78 (p), -152.41 (m), -155.1 (d), -160.2 (t), -165.0 (t). MS (APCI-) 355.9 m/z, 369.9 m/z, 386.9 m/z (d), 554.0 m/z.



Получаване 43

Пентафлуорофенилов естер на 2-(4-бromo-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

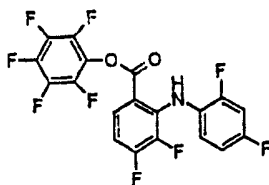
m.m. 100.9-101.5 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (s, 1H), 8.07 (ddd, $J = 9.3$, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 11.0$, 2.2 Hz, 1H), 7.35-7.22 (cm, 2H), 7.04 (td, $J = 8.9$, 2.0 Hz, 1H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.8 (t, $J = 10.1$ Hz), -126.7 (m), -145.3 (d, $J = 20.2$ Hz), -153.3 (d, $J = 20.2$ Hz), -157.8 (t, $J = 22.7$ Hz), -162.9 (t, $J = 21.5$ Hz); MS (APCI-) = 510.0/512.0.



Получаване 44

Пентафлуорофенилов естер на 2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

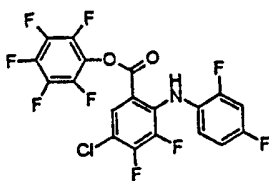
m.m. 99.0-99.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.3, 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.6 (t, J = 10.1 Hz), -126.7 (m, 1H), -145.6 (d, J = 15.2 Hz), -153.3 (d, J = 20.2 Hz), -157.7 (t, J = 22.8 Hz), -162.8 (t, J = 20.2 Hz); MS (APCI-) = 466.0.



Получаване 45

Пентафлуорофенилов естер на 2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.07 (ddd, J = 9.0, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.12 (cm, 3H), 7.01 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116.9 (s), -122.6 (t, J = 10.1 Hz), -126.7 (m), -147.9 (d, J = 20.2 Hz), -153.5 (t, J = 20.2 Hz), -157.7 (t, J = 22.8 Hz), -162.8 (t, J = 20.2 Hz); MS (APCI-) = 450.0.



Получаване 46

Пентафлуорофенилов естер на 5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина

m.m. 92.5-93.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116.7 (m), -122.4 (m), -128.1 (dd, J = 20.2 Hz), -143.4 (d, J = 17.7 Hz), -153.2 (d, J = 20.2 Hz), -157.4 (t, J = 22.7 Hz), -162.8 (t, J = 20.2 Hz); MS (APCI-) = 483.9.



Получаване 47

О-(2-винилокси-етил)-хидроксиламин

Част А: Синтеза на 2-(2-винилокси-етокси)-изоиндол-1,3-дион.

Етилен гликол винилов етер (9.88 g, 112 mmol), трифенилфосфин (29.4 g, 112 mmol), и N-хидроксифталимид (18.22 g, 111.7 mmol) се смесват в 300 mL безводен тетрахидрофуран и се охлажда до 0°C (ледена баня). Диетилазодикарбоксилат (18.0 mL, 114 mmol) се добавя на капки за 15 минути и получената реакционна смес се остава да се затопли до стайна температура за 18 часа. Реакционната смес се концентрира до паста и твърдите вещества се филтруват и промиват с хлороформ. По-нататък филтратът се концентрира и се филтрува отново, твърдите вещества се промиват с хлороформ. Остатъчният хлороформен разтвор се концентрира до масло. Маслото се разтваря в абсолютен етанол (75 mL). Развличване със стъклена пръчка предизвиква кристализация. Кристалите се събират и рекристализират от горещ етанол за да се получат безцветни игли от 2-(2-винилокси-етокси)-изоиндол-1,3-дион (13.8 g, 53 % добив):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 14.4, 2.2 Hz), 4.02 (m, 3H).

Част В: Синтеза на О-(2-винилокси-етил)-хидроксиламин

2-(2-винилокси-етокси)-изоиндол-1,3-дион (13.8 g, 59.2 mmol) се разтваря в дихлорометан (45 mL). Метилхидразин (3.2 mL, 60 mmol) се добавя на капки и полученият разтвор се разбърква 30 минути при стайна температура. Получената суспензия се разрежда с диетилов етер (150 mL) и се филтрува. Филтратът се концентрира под вакуум. Остатъчното масло се дестилира (mk 60-65 °C @ 20 mm Hg) за да се получи аминът като безцветна течност (4.6 g, 75 % добив): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.49 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 5.59 (br s, J = 2H), 4.19 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.7, 86.8, 73.7, 66.0.

Получавания 48-51 се извършват по общата процедура на получаване 47, част А.



Получаване 48

О-(2-метокси-етил)-хидроксиламин

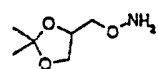
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.21 (br s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).



Получаване 49

3-аминоокси-2,2-диметил-пропан-1-ол

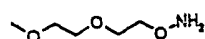
TK 148 °C @ 20 mm Hg; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.50 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 0.86 (s, 6H).



Получаване 50

O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин

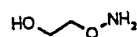
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.50 (bs, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.81 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS (APCI+) = 148.



Получаване 51

O-[2-(2-метокси-етокси)-етил]-хидроксиламин

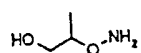
TK 95-100 °C @ 20 mm Hg; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.96 (br s, 2H), 3.62 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (s, 3H); MS (APCI+) = 136.1.



Получаване 52

2-аминоокси-етанол

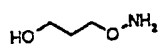
2-аминоокси-етанолът се получава по процедура от литературата: Dhanak, D.; Reese, C. B. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 2829.



Получаване 53

2-аминоокси-пропан-1-ол

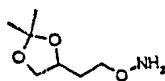
2-аминоокси-пропан-1-ол се получава съгласно процедура от литературата (Cannon, J. G; Mulligan, P. J.; Garst, J. E.; Long, J. P.; Heintz, S. J. Med. Chem. 1973, 16, 287). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (br s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).



Получаване 54

3-аминоокси-пропан-1-ол

3-аминоокси-пропан-1-ол се получава по процедура от литературата (Ludwig, B. J.; Reisner, D. B.; Meyer, M.; Powell, L. S.; Simet, L.; Stiefel, F. J. J. Med. Chem. 1970, 13, 60). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.85 (quintet, $J = 5.8$ Hz, 2H).

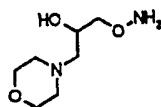


Получаване 55

О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илетил)-хидроксиламин

Към енергично разбърквана суспензия на 1,2,4-бутантриол (5,8 g, 54.6 mmol) в дихлорометан (20 mL) се добавят 2,2-диметоксипропен (6.8 mL, 54.6 mmol) и катализатор р-толуенсулфонова киселина. След

5 минути, разтворът става хомогенен и се оставя да се разбърква допълнително в продължение на 30 минути. След това реакционната смес се концентрира под вакуум за да се получи (2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-етанол (7.72 g, 96.7 %). Към разбъркван разтвор на (2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)етанол (6.95 g, 47.5 mmol), трифенилфосфин (12.5 g, 47.5 mmol) и N-хидроксифталимид в свежо дестилиран тетраhydroфуран (200 mL) при 0 °C бавно се добавя (за 20 минути) диетилазодикарбоксилат. Тъмно червеният разтвор се оставя да се разбърква 2 часа при 0 °C и след това се оставя да се затопли до стайна температура докато се разбърква в продължение на 17 часа. Жълтият разтвор се концентрира под вакуум и се разтваря в хлороформ (100 mL). Твърдите вещества се филтруват и филтратът се концентрира. Това филтруване се повтаря два пъти. Оставащото жълто масло се пречиства върху силикагел като се елуира с хексани-етил ацетат (4 : 1) за да се получи 2-[2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-етокси]-изоиндол-1,3-дион (8.1 g, 58.7 %). Към разбъркващ се разтвор на 2-[2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-етокси]-изоиндол-1,3-дион (0.86 g, 2.95 mmol) в дихлорометан (10 mL) при 0 °C се добавя метилхидразин (0.16 mL, 2.95 mmol). Полученият разтвор се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква 3 дни. Получената суспензия се разрежда с диетилов етер (20 mL) и се филтрува. Филтратът се концентрира под вакуум за да се получи O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илетил)-хидроксиламин (0.36 g, 75.3 %): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 4.18 (quint, 1H, $J = 5.9$), 4.07 (dd, 1H, $J = 5.9, 7.8$), 3.86 (t, 2H, $J = 6.2$), 3.56 (t, 1H, $J = 7.6$), 1.89 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); $\text{MS}(\text{APCI}^+) = 162$.



Получаване 56

1-аминоокси-3-морфолин-4-ил-пропан-2-ол.

Етап А: Синтеза на 2-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-изоиндол-1,3-дион: Триетиламин (15.0 mL, 108 mmol) се добавя към разтвор на N-хидроксифталимид (17.1 g, 105 mmol) и 4-оксиранилметил-морфолин (14.3 g, 100 mmol) в безводен диметилформамид (200 mL).

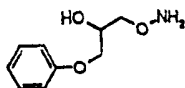
Получената студена червено оцветена реакционна смес се загрява до 85 °C за 18 часа. След отделяне на разтворителя под вакуум, остатъкът се разрежда с етил ацетат (200 mL) и се промива с вода (3 x 100 mL) и солна луга (2 x 75 mL). Органичните части се сушат над безводен магнезиев сулфат и се концентрират под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел (хлороформ-метанол, 19 : 1) за да се получи 2-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-изоиндол-1,3-дион (7.96 g, 25 % добив): ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 10.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.70-2.47 (m, 6H); MS(APCI+) = 307.2.

Етап В: Синтеза на 1-аминоокси-3-морфолин-4-ил-пропан-2-ол:

Разтвор на 2-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-изоиндол-1,3-дион (7.96 g, 26.0 mmol) в дихлорометан (50 mL) се охлажда до 0 °C и се обработва с метилхидразин (1.45 mL, 27.3 mmol). Реакционната смес се разбърква 5 минути при 0 °C и 2 часа при стайна температура. Добавя се етер (200 mL), хетерогенният разтвор се филтрува, и събраната утайка се промива с етер (300 mL). Етерните разтвори се концентрират под вакуум, и остатъкът се хроматографира върху силикагел. Елуиране с хлороформ-метанол (4 : 1) води до получаване на 1-аминоокси-3-морфолин-4-ил-пропан-2-ол (3.21 g, 70 % добив) като безцветно твърдо вещество. Рекристализация (етер-дихлорометан) довежда до получаване на безцветни игли: mp 83-85 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.96 (br s, 2H), 4.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.81

(m, 1H), 3.53 (забележимо t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.29-2.17 (m, 2H); Аналитично изчислено/намерено за $C_7H_{16}N_2O_3$: C, 47.71/47.54; H, 9.15/9.23; N, 15.90/15.65.

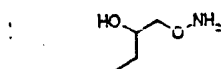
Получавания 57-62 са извършени по общата процедура на получаване 56.



Получаване 57

1-аминоокси-3-фенокси-пропан-2-ол.

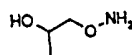
m.m. 67.5 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.27 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 5.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.59 (m, 2H); MS (APCI+) = 183.0.



Получаване 58

1-аминоокси-бутан-2-ол.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (br s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (APCI+) = 105.9.

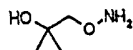


Получаване 59

1-аминоокси-пропан-2-ол.

TK 85-87 °C @ 20 mm Hg; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.96

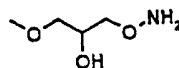
(br s, 2H), 4.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);



Получаване 60

1-аминоокси-2-метил-пропан-2-ол.

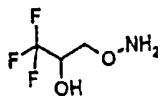
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).



Получаване 61

1-аминоокси-3-метокси-пропан-2-ол.

^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ 5.95 (2H, br, NH_2), 4.76 (1H, br, -OH), 3.72-3.78 (1H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.19 (3H, s); MS (APCI+) = 121.9.



Получаване 62

1-аминоокси-4,4,4-трифлуоро-бутан-2-ол.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 5.40 (2H, br, NH_2), 3.60-4.10 (3H, m); MS (APCI+) = 145.9.



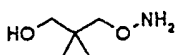
Получаване 63

Транс-(2-аминооксиметил-циклопропил)-метанол.

Етап А: Към суспензия на литиево алуминиев хидрид (7.6 g, 0.3 mol) в тетрахидрофуран (150 ml) при 0 °C се добавя на капки диетил транс-1,2-циклопропандикарбоксилат (18.6 g, 0.1 mol) за период от 15 минути. Получената реакционна смес се отделя от охлаждащата баня и се загрява на обратен хладник 20 часа. Реакционната смес се охлажда до 0 °C и се закалява предпазливо с вода (7.7 mL), 10 % воден натриев хидроксид (7.7 mL), и вода (23 mL). Получените твърди вещества се филтрат и филтратът се суши над натриев сулфат и се концентрира при понижено налягане. Остатъчното масло се дестилира при понижено налягане за да се получи транс 2-хидроксиметил-циклопропил)-метанол (7.5 g, 73 % добив) като безцветна течност: т.к. 142-144 °C @ 20 mm Hg.

Етап В: Разтвор на транс 2-хидроксиметил-циклопропил)-метанол (7.5 g, 73 mmol), трифенилфосфин (19.3 g, 73 mmol), N-хидроксифталимид (73 mmol) в безводен тетрахидрофуран (200 mL) се охлажда до 0 °C и се обработва с диетил азодикарбоксилат. Получената смес се оставя да се затопли по естествен път до стайна температура и се разбърква през ноща. Реакционната смес се концентрира до около 1/8 от обема и се филтрува. Филтруваната утайка се промива с етер и събират промитите части и филтратът се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разтваря в дихлорометан. Добавя се метилхидразин (73 mmol) и реакционната смес се разбърква през ноща при стайна температура. Получената утайка се отделя чрез филтруване. Филтратът се концентрира за да се получи допълнителна утайка която също се отделя чрез филтруване. Крайният филтрат се концентрира и

дестилира при понижено налягане за да се получи транс-(2-аминооксиметил-циклопропил)-метанол (3.84 g, 45 % добив) като безцветно масло: m_k 183 °C @ 20 mm Hg; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (br, NH_2), 3.50-3.70 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 0.95-1.15 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m); MS (APCI+) = 117.9.



Получаване 64

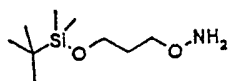
(1-аминооксиметил-циклопропил)-метанол.

Етап А: Диетил 1,1-циклопропанedicарбоксилат (25 g, 0.13 mol) се добавя на капки за 1 час към разбъркваща се суспензия на литиево алуминиев хидрид в тетраhydroфуран (150 mL) при 0 °C. След като завърши добавянето, реакционната смес се загрива на обратен хладник допълнително за 18 часа. Сместа се охлажда до 0 °C и последователно се обработва с вода (10 g), след това с 10 % воден натриев хидроксид (10 g) и вода (30 g). Сместа се филтрува, и филтратът се суши над калиев карбонат и се концентрира при понижено налягане. Дестилация осигурява (1-хидроксиметил-циклопропил)-метанол (8.8 g, 66 % добив) като безцветно вискозно масло : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.57 (4H, s), 3.26 (2H, s), 0.48 (4H, s).

Етап В: (1-хидроксиметил-циклопропил)-метанол (4.08 g, 0.04 mol), N-хидроксифталимид (6.53 g, 0.04 mol) и трифенилфосфин (10.50 g, 0.04 mol) се смесват в безводен тетраhydroфуран (100 ml) и се разбъркват при 0 °C за 1.5 часа. Добавя се диетил азodicарбоксилат (6.97 g, 0.04 mol) при 0 °C и реакционната смес се разбърква при стайна температура цяла нощ. Повторно се концентрира

реакционната смес от хлороформ и филтруване на получената утайка (трифенилфосфинов оксид) води до получаване на суровия продукт, който по-нататък се пречиства чрез силикагелна хроматография. Елуиране с хексан/етил ацетат (3 : 2) осигурява 2-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-изоиндол-1,3-дион (5.63 g, 57 % добив) като бяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.85 (2H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 4.19 (2H, s), 3.72 (2H, s), 0.63 (4H, s).

Етап С: Към разбъркващ се разтвор на 2-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-изоиндол-1,3-дион (5.63 g, 22.8 mmol) в дихлорометан (60 ml) при 0 °C се добавя метилхидразин (1.1 g, 23.8). Реакционната смес се разбърква при стайна температура цяла нощ, филтрува се и се концентрира при понижено налягане. Дестилация води до получаване на чист 1-аминооксиметил-циклопропил)-метанол (2.9 g, 71 % добив) като безцветно масло: m_k 140 °C @ 20 mm Hg; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.00 (br s, NH_2), 3.61 (2H, s), 3.43 (2H, s), 0.49 (4H, s); MS (APCI+) = 117.9.



Получаване 65

O-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропил]-хидроксиламин

Етап А: Диизопропилетиламин (43 mL, 246 mmol) се добавя към разбъркващ се разтвор на N-хидроксфталимид (20.6 g, 123 mmol) в диметилформамид (95 mL). След 5 минути, се добавя 3-бромпропанол (11.5 mL, 127 mmol) и реакционната смес се загрява до 80 °C за 18 часа. Оладеният разтвор се разрежда с етил ацетат (700 mL) и се промива с вода (4 x 500 ml) и наситена солна луга (2

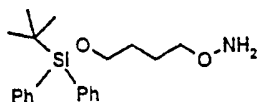
х 500 ml), суши се върху натриев сулфат и се концентрира до масло, което се втвърдява при престояване за да се получи 2-(3-хидрокси-пропокси)-изоиндол-1,3-дион (17.5 g, 65 % добив) като оцветено в жълто-кафяво твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 4.36 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.92 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.98 (quintet, 2H, $J = 5.9$ Hz).

Етап В: Към разтвор на 2-(3-хидрокси-пропокси)-изоиндол-1,3-дион (17.5 g, 79.1 mmol) и имидазол (5.92 g, 86.1 mmol) в дихлорометан (200 mL) се добавя терц-бутилдиметилсилил хлорид (13.2 g, 86.1 mmol). След 30 минути, реакцията се прехвърля в делителна фуния и се разклаща с разреден воден разтвор на солна киселина (400 mL). Органичният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се върху магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум за да се получи 2-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропокси]-изоиндол-1,3-дион (26.3 g, 99 % добив) като вискозна течност: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 4.25 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.77 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.91 (quintet, 2H, $J = 6.1$ Hz), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Етап С: Разтвор на 2-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропокси]-изоиндол-1,3-дион (26.3 g, 78.3 mmol) в дихлорометан (120 mL) се охлажда до 0°C и се обработва с метилхидразин (16.1 g, 78.3 mmol). Реакционната смес се разбърква 30 минути при 0°C и се филтрува. Филтратът се концентрира при понижено налягане, отново се разтваря в етер, и се охлажда (4°C) цяла нощ. Полученият кристален материал се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира при понижено налягане за да се получи О-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропил]-хидроксиламин (15.95 g, 99 % добив) като безцветно масло: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.69 (br

s, 2H), 3.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.78 (quintet, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); MS (APCI+) = 206.1.

Аналитично изчислено/намерено за $C_9H_{23}NO_2Si$: C, 52.64/52.22; H, 11.29/10.94; N, 6.82/6.46.



Получаване 66

O-[4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутил]-хидроксиламин

Етап А: Към разтвор на 1,4-бутандиол (5 g, 55 mol) в дихлорометан (10 ml) съдържащ диизопропиламин (10 ml) се добавя терц-бутилхлородифенилсилан (5 mL, 18 mmol) на капки под N_2 атмосфера и $18^\circ C$ за 2 часа. Полученият разтвор се разбърква при стайна температура за 4 часа и се концентрира при понижено налягане.

Пречистване чрез колонна хроматография с хексан/етил ацетат (1/1) води до получаване на 4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутан-1-ол (10.2 g, 85 % добив) като безцветно масло: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.71 (4H, m), 7.32-7.43 (6H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 1.83 (1H, br s), 1.59-1.71 (4H, m), 1.03 (9H, s).

Етап В: 4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутан-1-ол (10.0 g, 30.5 mmol), трифенилфосфин (8.0 g, 30 mmol), и N-хидроксифталимид (4.97 g, 30.5 mmol) се смесват в безводен тетраhydroфуран (200 ml) при $0^\circ C$ и полученият разтвор се разбърква при $0^\circ C$ за 1 час. Добавя се диетил азодикарбоксилат (5.31 g, 30.5 mmol) при $0^\circ C$, и реакционната смес се оставя постепенно да се затопли до стайна температура и се разбърква цяла нощ. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане и остатъкът се разтваря в хлороформ. Утаяване произтича, и докато бялото твърдо вещество

се отделя чрез филтруване. Филтратът се концентрира и пречиства чрез колонна хроматография (хекса/етил ацетат (3/1)) за да се получи 2-[4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутокси]-изоиндол-1,3-дион (11.06 g, 77 % добив) като безцветни кристали: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (4H, s), 7.59 (4H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 7.39-7.43 (6H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.67-1.78 (4H, m), 0.95 (9H, s).

Етап С: Разтвор на 2-[4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутокси]-изоиндол-1,3-дион (11.1 g, 23.4 mmol) в дихлорометан (100 ml) се обработва с метилхидразин. Реакционната смес се разбърква цяла нощ и се филтрува. Филтратът се концентрира и пречиства чрез колонна хроматография [хексан/етил ацетат (3.5/1)] за да се получи О-[4-(терц-бутил-дифенил-силанилокси)-бутил]-хидроксиламин (7.2 g, 90 % добив) като безцветно масло: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.66 (4H, m), 7.33-7.42 (6H, m), 3.64-3.68 (4H), 1.54-1.70 (4H, m), 1.02 (9H, s); MS (APCI+) = 344.2.



Получаване 67

2-аминоокси-2-метил-пропан-1-ол.

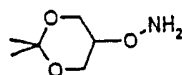
Етап А: Към разбъркващ се разтвор на *t*-бутил-*N*-хидроксикарбамат (2.38 g, 17.87 mmol) в абсолютен етанол (50 ml) се добавят калиев хидроксид (1.2 g, 21.45 mmol) и етил-2-бромозиобутират (3.15 ml, 21.45 mmol). Реакционната смес се загрява на обратен хладник 17 часа. Твърдите вещества се отфилтруват и филтратът се концентрира. Полученият остатък се разпределя между диетилов етер и вода. Водните слоеве се екстрахират двукратно с етер.

Органичните слоеве се събират и сушат над Na_2SO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум, за да се получи етилов естер на 2-Вос-аминоокси-2-метил-пропионова киселина като бистро масло (4.2 g, 95 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (bs, 1H), 4.16 (q, 2H, $J = 13.9, 6.6$), 1.45 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.1$); MS (APCI-) = 246.0 .

Етап В: Етилов естер на 2-Вос-аминоокси-2-метил-пропионова киселина (2.54 g, 10.27 mmol) се разтваря в свежо дестилиран THF (100 mL), охлажда се до 0°C и се подава с 2.0 M разтвор на литиев борохидрид (10.3 mL, 20.54 mmol) в THF. Леденета баня се отстранява и реагентите се загряват на обратен хладник. След 17 часа, реагентите се охлаждат до 0°C и се закалява с метанол и се концентрира под вакуум. Полученият остатък се разпределя между етил ацетат и 1M разтвор на натриев хидроксид. Органичните слоеве се промиват двукратно с 1M разтвор на натриев хидроксид, двукратно с наситен разтвор на натриев хлорид, събират се и се сушат над Na_2SO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум, за да се получи 2-Вос-аминоокси-2-метил-пропан-1-ол (1.50 g, 71 %) като бяло твърдо вещество: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (bs, 1H), 3.37 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 6H); MS (APCI-) = 204.0 .

Етап С: 2-Вос-аминоокси-2-метил-пропан-1-ол (0.21 g, 1.02 mmol) се разтваря в метанол (5 mL) и се зарежда с безводен хлороводороден газ за 1 минута. След разбъркване в продължение на 1 час, реакционната смес се концентрира под вакуум и към получения остатък се добавя диетиленер, като се получават бели твърди вещества. Твърдите вещества се промиват няколко пъти с диетиленер и се сушат под вакуум за да се получи 2-аминоокси-2-метил-пропан-1-ол като водороден хлоридна сол (0.091 g, 63 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.61 (s, 2H), 1.16 (s, 6H); MS (APCI+) = 105.9.



Получаване 68

O-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ил)-хидроксиламин.

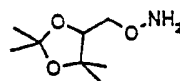
Етап А: 2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ол се получава както е описано предварително (Forbes, D. C. et al.; Synthesis; 1998, 6, 879-882).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.91 (d, 1H, $J = 5.1$), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); MS (APCI+) = 132.9.

Етап В: Към разбъркващ се разтвор на 2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ол (1.50 g, 11.35 mmol), N-хидроксифталимид (1.85 g, 11.35 mmol) и трифенилфосфин (2.98 g, 11.35 mmol) в безводен тетрахидрофуран (30 ml) при 0 °C се добавя диетил азodicарбоксилат (2.3 mL, 14.75 mmol). Полученият разтвор се оставя да се затопли до стайна температура. След разбъркване в продължение на 3 часа, сместа се концентрира под вакуум и се зарежда с хлороформ като се получават бели твърди вещества. Твърдите вещества се отфилтруват и филтратът се събира и концентрира. Остатъкът се пречиства през силициев диоксид чрез колонна хроматография (4 : 1 хексани/етил ацетат) за да се получи 2-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-илокси)-изоиндол-1,3-дион като прозрачни кристали (1.74 g, 55 % за 2 етапа): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 4H), 4.11-4.12 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.92-3.96 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS (APCI+) = 278.0.

Етап С: Към разбъркващ се разтвор на 2-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-илокси)-изоиндол-1,3-дион (1.72 g, 6.20 mmol) в дихлорометан (15 mL)

при 0 °C под азот се добавя метилхидразин (0.36 mL, 6.82 mmol) и се оставя да се затопли до стайна температура. След разбъркване в продължение на 2 часа реакционната смес се концентрира под вакуум и се зарежда с диетилетер. Твърдите вещества се отфилтруват и филтратът се събира и концентрира за да се получи O-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ил)-хидроксиламин като жълто масло (0.97 g, 100 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.98 (bs, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); MS (APCI+) = 147.9.



Получаване 69

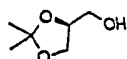
O-(2,2,5,5-тетраметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин
Етап А: Към разбъркващ се разтвор на N-хидроксифталимид (Aldrich, 1.63 g, 10.0 mmol) в безводен етанол (50 mL) се добавят 1-бром-3-метил-бут-2-ен (Aldrich, 1.4 mL, 12.0 mmol) и калиев хидроксид (0.67 g, 12.0 mmol). След като реагентите се оставят да се разбъркват при 50 °C в продължение на 4 часа, се концентрират под вакуум и след това се разтварят в етил ацетат и се разделят с вода. Органичният слой се промива двукратно с вода, двукратно с наситен разтвор на натриев хлорид, събира се и се суши над Na_2SO_4 , филтрува се и се концентрира под вакуум, като се получава бяло твърдо вещество. Събраното твърдо вещество се пречиства през колона със силицев диоксид в 10 % метанол в дихлорометан за да се получи 2-(3-метил-бут-2-енилокси)-изоиндол-1,3-дион (0.53 g, 23 %): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 4H), 5.38 (t, 1H, J = 1.5), 4.57 (d, 2H, J = 7.6), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); MS (APCI+) = 232.0.

Етап В: 2-(3-метил-бут-2-енилокси)-изоиндол-1,3-дион се разтваря в разтвор t-бутанол/THF/H₂O (10 mL/3 mL/1 mL и се зарежда с N-метилморфолин N-оксид (0.085 g, 0.73 mmol) и каталитично количество калиев осмат дихидрат. След разбъркване 17 часа реакционния продукт се разрежда с наситен разтвор на натриев метабулфат и се разделя с етил ацетат. Органичният слой се промива двукратно с наситен разтвор на натриев метабулфат, двукратно с наситен разтвор на натриев хлорид, събира се и се суши над Na₂SO₄, филтрува се и се концентрира под вакуум за да се получи 2-(2,3-дихидрокси-3-метил-бутокси)-изоиндол-1,3-дион като бистро масло, което се зарежда с дихлорометан (10 mL), 2,2-диметоксипропан (0.12 mL, 0.75 mmol) и каталитично количество p-толуенсулфонова киселина. След разбъркване в продължение на 17 часа, реакционният продукт се концентрира под вакуум, и се разделя между етил ацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с вода, веднъж с наситен разтвор на натриев хлорид, събира се и се суши над Na₂SO₄, филтрува се и се концентрира под вакуум за да се получи 2-(2,2,5,5-тетраметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-изоиндол-1,3-дион като светло кафяво твърдо вещество (0.158 g, 77.1 %):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 s, (4H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 0.97 s(3H).

Етап С: 2-(2,2,5,5-тетраметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-изоиндол-1,3-дион (0.158 g, 0.52 mmol) се разтваря в дихлорометан (3 mL), охлажда се до 0 °C, и се зарежда с метилхидразин (30 μL, 0.57 mmol). Ледената баня се отстранява и реакционния продукт се оставя да се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Реакционната смес се разрежда с диетилетер и твърдите вещества се отфилтруват и филтратът се концентрира под вакуум за да се получи O-(2,2,5,5-тетраметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин

като жълто масло (0.042 g, 46 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.06 (bs, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); MS (APCI+) = 176.9



Получаване 70

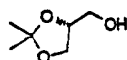
(S)-(+)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол.

Етап А: Към разбъркваща се суспензия на D-манитол (1.82 g, 10.0 mmol) в тетрахидрофуран (21 mL) и диметилформамид (9 mL) се добавя р-толуенсулфонова киселина монохидрат (0.02 g, 0.1 mmol) при стайна температура, последвана от 2,2-диметоксипропан (2.8 mL, 0.023 mole). Реакционната смес се разбърква 18 часа при стайна температура, след това допълнително се добавя 2,2-диметоксипропан (0.3 mL, 2.4 mmol). Суспензията се загрява до 40-45 °C, и се разбърква 2 часа. Добавя се натриев бикарбонат (1.8 g, 0.016 mol) за да се неутрализира киселината и сместа се разбърква 30 минути.

Излишъкът от Na_2CO_3 се филтрува и промива с тетрахидрофуран (5 mL). Филтратът се концентрира. Към остатъчното светло жълто масло се добавя толуен (15 mL) и сместа се разбърква при 3-5 °C докато се образува светло жълто желатинообразно твърдо вещество. Твърдото вещество се филтрува и промива с хексан (2 x 5 mL). Продуктът се суши във вакуумна пещ 18 часа за да се получи 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-D-манитол (1.24 g, 47.3 %) като почти бяло твърдо вещество, mp 110-113 °C.

Етап В: Към разтвор на 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-D-манитол (50 g, 0.191 mol) във вода (700 mL), се добавя твърд натриев бикарбонат (20 g). Полученият разтвор се разбърква докато се разтвори всичкото твърдо вещество, и след това се охлажда в баня лед-вода.

Към разтвора бавно се добавя на части твърд натриев периодат (81.5 g, 0.381 mol). Наблюдава се отделяне на газ. Бялата смес се разбърква при стайна температура 2 часа. Добавя се твърд натриев хлорид (30 g), и сместа се разбърква 15 минути. Бялото твърдо вещество се филтрува. Филтратът се охлажда в баня лед-вода. Бавно се добавя твърд натриев борохидрид. Отделя се барботиращ газ. Сместа се затопля до стайна температура, и се разбърква цяла нощ. Млечноматовата смес се превръща в бистър разтвор. Водният разтвор се екстрахира с дихлорометан (3 X). Органичният разтвор се промива със солна луга, и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отделя под вакуум за да се получи (S)-(+)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол като безцветно масло, което се суши под дълбок вакуум при стайна температура цяла нощ, 34.82 g (60 %); MS (APCl+) = 133 ($M^+ + 1$).



Получаване 71

(R)-(+)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол.

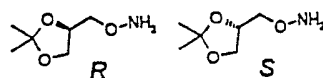
Етап А: Към разтвор на L-аскорбинова киселина (83.9 g, 0.477 mole) във вода (600 mL) се добавя Pd/C (10 %, 8.3 g). Сместа се подлага на хидрогениране в хидрогенатор Рагг при 48 psi, 18 °C за 62 часа. Реакционната смес се филтрува и филтратът се концентрира под вакуум за да се получи L-гулонов γ -лактон (81.0 g, 96 %) като почти бяло твърдо вещество, след изсушаване при 50 °C във вакуумна пещ в продължение на 18 часа: m.p. 182-184 °C.

Етап В: L-гулонов γ -лактон (25.0 g, 140.3 mmol) се разтваря в смес от тетрахидрофуран (140 mL) и диметилформамид (200 mL). Добавя

се р-толуенсулфонова киселина монохидрат (2.67 g, 14.0 mmol) и реакционната смес се охлажда до 0 - 5 °C в баня лед-вода. Добавя се на капки 2,2-диметоксипропен (22.4 mL, 182.4 mmol) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Сместа се неутрализира с твърд натриев карбонат (24.0 g), и се разбърква в продължение на 1 час. Твърдото вещество се филтрува и промива с тетрахидрофуран. THF се отделя под вакуум, и DMF чрез дестилация при дълбок вакуум. Полученото оранжево твърдо вещество се превръща в прах с толуен (300 mL), филтрува се, промива се с толуен (20 mL), и се суши във вакуумна пещ при 40 °C в продължение на 3 дни, за да се получи 5,6-изопропилиден-L-гулонова киселина γ -лактон (28.9 g, 94 %) като бледо оранжево твърдо вещество: mp 155-158 °C; MS (APCI+) = 219.0 ($M^+ + 1$).

Етап С: Към разбъркваща се суспензия на 5,6-О-изопропилиден-L-гулоно-1,4-лактон (15.16 g, 69.5 mmol) във вода (0.3 L) се добавя твърд натриев перйодат на малки порции при 3-5 °C. рН на сместа се нагласява на 5.5 с 1N воден разтвор на натриев хидроксид. Суспензията се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура, след това се насища с натриев хлорид (20.0 g) и се филтрува. Към филтрата, при 3-5 °C, се добавя натриев борохидрид (10.5 g, 0.278 mol) на малки порции. Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура. Добавя се ацетон (100 mL) за да разложи излишъкът от натриев борохидрид, и разбъркването продължава 30 минути. Ацетонът се отделя при понижено налягане и водният остатък се екстрахира с дихлорометан (3 x 300 mL) и EtOAc (3 x 300 mL). Събраните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват за да се получи (R)-(+)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол (5.07 g, 55.7

%) като безцветна бистра течност: MS (APCI+) = 132.9 ($M^+ + 1$).



Получаване 72

Получаване на (R)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и (S)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин.

(R)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и (S)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин се получават от (S)-(+)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол и (R)-(-)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол) съответно по следната процедура:

Апан А: Обло-дънна колба съоръжена с механична бъркалка и допълнителна фуния се зарежда с N-хидроксифталимид (68.0 g, 0.416 mol) и тетрахидрофуран (1.2 L) под азотна атмосфера. Към този разтвор се добавят трифенилфосфин (109.2 g, 0.416 mol) и (R)- или (S)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанол (55.0 g, 0.416 mol).

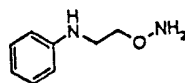
Сместа се охлажда до 3-5 °C и на канку се добавя диетил азодикарбоксилат (85.2 mL, 0.541 mol), като се поддържа вътрешната температура под 15 °C. Реакционната смес се затопля до стайна температура, и се разбърква в продължение на 18 часа.

Тетрахидрофуранът се изпарява при понижено налягане. Към оставащото оранжево твърдо вещество се добавя дихлорометан (0.5 L) и сместа се разбърква в продължение на 1 час. Бялото твърдо вещество (Ph_3PO) се филтрува и промива с дихлорометан (0.1 L). Разтворителят се отделя и се добавя етанол (0.5 L) към полученото твърдо вещество. Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при 3-5 °C. Бялото твърдо вещество се филтрува, промива се с малко количество студен EtOH и се суши във вакуумна пещ при 40 °C за да се получи (S)- или (R)-2-(2,2-диметил-

[1,3]диоксолан-4-илметокси)-изоиндол-1,3-дион (112.5 g, 97 %) като бяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.84 (m, 2H); $\text{MS (APCI+)} = 278 (\text{M}^+ + 1)$.

Етап В: Към разбъркващ се разтвор на (S)- или (R)-2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-изоиндол-1,3-дион (74.9 g, 0.27 mol) в дихлорометан (480 mL) при 3-5 °C се добавя на капки метилхидразин (15.8 mL, 0.29 mole). Цветът на суспензията се променя от жълт на бял. Олаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Получената суспензия се концентрира във въртящ се изпарител. Към бялото твърдо вещество се добавя етер (0.5 L) и получената смес се разбърква в продължение на 1.5 часа при стайна температура. Бялата утайка се филтрува и се промива с етер (0.2 L).

Филтратът се концентрира във въртящ се изпарител за да се получи (S)- или (R)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (39.0 g, 98.3 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.73 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 5.39 (m, 2H); $\text{MS (APCI+)} = 148.1 (\text{M}^+ + 1)$.

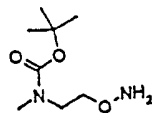


Получаване 73

O-(2-фениламино-етил)-хидроксиламин; хидрохлорид .

O-(2-фениламино-етил)-хидроксиламин се получава от 2-фениламино-етанол по общата процедура на получаване 48 и се изолира като хидрохлоридна сол чрез утаяване от етерен хлороводород. $^1\text{H NMR}$

(DMSO- d_6) δ 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.72-6.61 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.4 Hz, 2H); MS (APCI+) = 153.1 (M^+ + 1).

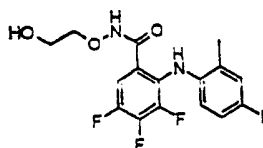


Получаване 74

Терц-бутилов естер на (2-аминоокси-етил)-метил-карбаминова киселина
Етап А: Терц-бутилов естер на (2-хидрокси-етил)-метил-карбаминова киселина се получава както е описано предварително: Mewshaw, R. E.; et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 2007.

Етап В: Диетилазодикарбоксилат се добавя на капки за 45 минути към разбъркващ се разтвор на терц-бутил-естер на (2-хидрокси-етил)-метил-карбаминова киселина (7.10 g, 40.5 mmol), N-хидроксифталимид (7.17 g, 44.0 mmol) и трифенилфосфин (11.5 g, 43.8 mmol) в тетрахидрофуран (150 mL). Получената реакционна смес се разбърква 22 часа при стайна температура и се концентрира под вакуум до гъсто масло. Добавя се хлороформ (200 ml) и полученият разтвор се охлажда за да се предизвика кристализация на диетил 1,2-хидразин дикарбоксилат. Утайката се филтрува и филтратът се концентрира и по-нататък се разрежда с хексани. Добавя се единичен кристал от трифенилфосфин оксид. Получените кристали на трифенилфосфин оксида се отделят чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум и се хроматографира върху силикагел за да се получи терц-бутилов естер на [2-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-илокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (12.8 g, 98 % добив) като безцветно масло: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (bs, 4H), 8.55 (bs, H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 br t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 и 2.88 (br s, 3H), 1.39 и 1.36 (br s, 9H).

Етап С: Разтвор на терц-бутилов естер на [2-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-илокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (4.50 g, 14.0 mmol) в дихлорометан (40 mL) се обработва с метилхидразин (0.78 mL, 14.7 mmol) и реакционната смес се разбърква 6 часа при стайна температура. Добавя се диетилов етер (80 mL) и хетерогенния разтвор се остава да престои цяла нощ. Утайката се отделя чрез филтруване и се промива с етер (80 mL). Филтратът по-нататък се концентрира и получената утайка се филтрува и вторият филтрат се концентрира за да се получи терц-бутилов естер на (2-аминоокси-етил)-метил-карбаминова киселина (2.83 g) като вискозно масло: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.45 (br s, NH_2), 3.46 и 3.42 (br s, 2H), 2.86 br s, 3H), 1.25 (br s, 9H); MS (APCI+) = 191.1.



Пример 1

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

Етап А: Към разтвор съдържащ 2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-бензоена киселина (3.60 g, 8.84 mmol), O-(2-винилоксиетил)хидроксиламин (1.09 g, 10.5 mol) и диизопропилетиламин (2.80 mL, 16.0 mmol) в дихлорометан (50 mL) се добавя бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфониев-хексафлуорофосфат (5.26 g, 10.1 mmol). Полученият разтвор се разбърква 90 минути при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с етер (100 mL) и се промива с вода (3 x 50 mL) и наситена солна луга (50 mL). Органичните части се сушат над безводен магнезиев сулфат и се

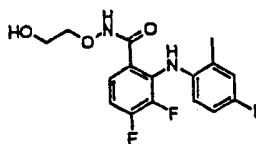
концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез силикагелна хроматография за да се получи 2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-винилоксиетокси) бензамид (3.17 g, 73 %) като бледо-жълт порест материал.

Етап В: Разтвор на 2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-винилоксиетокси)-бензамид (3.00 g, 6.09 mmol) в етанол (80 mL) се обработва с 1M воден разтвор на солна киселина (16 mL, 16 mol). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 2.5 часа при стайна температура. Добавя се вода (50 mL) и суспензията се филтрува. Твърдите вещества се промиват с етанол-вода (1 : 1, 150 mL) и рекристализират от метанол-ацетон за да се получи N-(2-хидроксиетокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-бензамид (2.12 g, 75 %): m.m. 205-207 °C (разлагане); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.85 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H), MS (APCI+) = 467.1; MS (APCI-) = 465.1;

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 41.22/41.28; H, 3.03/2.91; N, 6.01/5.79.

Примери 2-11 се извършват по общата процедура на пример 1.



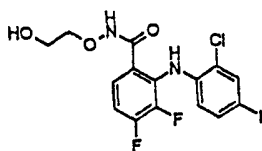
Пример 2

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

ТТ 181-183 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, 7.3, 6.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.3, 9.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.81 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (APCI+) = 449.1; MS (APCI-) = 447.1;

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 42.88/42.94; H, 3.37/3.39; N, 6.25/6.05.



Пример 3

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

Метод А: По общата процедура на пример 1: m.m. 173-175 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.93 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.5, 9.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.56 (br d, J = 3.9 Hz, 2H); MS (APCI+) = 469.0; MS (APCI-) = 467.0;

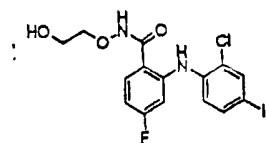
Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 38.45/38.60; H, 2.58/2.53; N, 5.98/5.91; F, 8.11/8.08;

I, 27.08/27.43.

Метод В: Към разтвор на пентафлуорофенилов естер на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина (10.0 g, 17.4 mmol)

В безводен диметилформамид (36 ml) се добавят 2-(аминоокси)-етанол (1.6 g, 20.8 mmol) и N,N-диизопропиламин (6.0 mL, 34.8 mmol). Полученият разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира до 20 % обемни, след това се разрежда с етил ацетат (360 mL). Полученият разтвор се промива с вода (6 x 60 mL) и солна луга (2 x 60 mL). Органичните части се сушат над безводен магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане за да се получи бяло твърдо вещество което се пречиства върху силикагел. Елуиране с етил ацетат-метанол (9 : 1) довежда до получаване на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид (7.31 g, 90 %) като бяло твърдо вещество. Рекристализация от метанол води до получаване на аналитично чист материал, идентичен изцяло на материала получен по метод А.

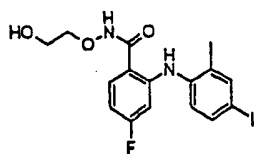


Пример 4

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.88 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.90 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.60 (br t, J = 4.2 Hz, 2H); MS (APCI+) = 451.0; MS (APCI-) = 449.0;

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 39.98/40.07; H, 2.91/2.83; N, 6.22/6.11.



Пример 5

4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.16 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (APCI+) = 431.0; MS (APCI-) = 429.0.

Пример 6

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

Добув: 96 %; m.m. 183-184.5 °C; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.58 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 6.54 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.4$ Hz), 4.70 (широко s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.54 (s, 2H); ^{19}F - NMR (376 MHz; DMSO-d_6) δ -137.03 (d, 1F, $J = 20.2$ Hz), -141.04 (s, 1F), -154.73 (s, 1F); MS (APCI⁺) 486.9 (M + 1, 100); MS (APCI⁻) 484.9 (M-1, 50), 424.9 (100); IR (KBr) 3337 (O-H удължаване), 1652 (C=O удължаване), 1502 cm^{-1} .

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 37.02/37.16; H, 2.28/2.29; N, 5.76/5.49.

Пример 7

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-його-фениламино)-бензамид

Добув: 21 %; m.m. 174-176 °C; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), AB[7.43 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz)], 4.67 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.49 (s, 2H); ^{19}F - NMR (376 MHz; DMSO-d_6) δ -134.59 (s, 1F), -139.07

(d, 1F, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI⁺) 469.0 ($M + 1$, 100); MS (APCI⁻) 467.0 ($M-1$, 40), 406.9 (100); IR (KBr) 1636 cm^{-1} (C=O удължаване).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 38.45/38.61; H, 2.58/2.43; N, 5.98/5.94.

Пример 8

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокс)-бензамид

Добив: 96 %; m.m. 117-119 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.83 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 7.60 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 6.70 (m, 1H), 4.73 (широко s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz; DMSO- d_6) δ -106.74 (s, 1F), -124.58 (s, 1F); MS (APCI⁺) 435.0 ($M + 1$, 100); MS (APCI⁻) 433.0 ($M-1$, 82), 373.0 (100); IR (KBr) 1638 (C=O удължаване), 1597 cm^{-1} .

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 41.49/41.52; H, 3.02/2.97; N, 6.45/6.18.

Пример 9

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокс)-бензамид

Метод А: По общата процедура на пример 32. Добив: 54 %; m.m. 155-156 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, $J = 11.0, 1.5$ Hz), 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (s, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz; DMSO- d_6) δ -128.18 (s, 1F), -133.11 (s, 1F), -144.16 (s, 1F); MS (APCI⁺) 453.0 ($M + 1$, 100); MS (APCI⁻) 451.0 ($M-1$, 100); IR (KBr) 3349 (O-H удължаване), 1641 (C=O удължаване), 1610 cm^{-1} .

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 39.84/39.99; H, 2.67/2.81; N, 6.20/6.20.

Пример 10

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиетокси)-бензамид

Добув: 96 %; m.m. 180-180.5 °C; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (m, 1H), 4.70 (широко s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.55 (s, 2H); ^{19}F - NMR (376 MHz; DMSO- d_6) δ -127.72 (s, 1F), -134.13 (s, 1F), -140.35 (d, 1F, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI $^+$) 487.0 (M + 1, 100); MS (APCI $^-$) 484.9 (M-1, 63), 424.9 (100); IR (KBr) 3333 (O-H удължаване), 1643 (C=O удължаване), 1609, 1490 cm^{-1} .

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 37.02/37.30; H, 2.28/2.23; N, 5.76/5.69.

Пример 11

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиетокси)-бензамид

Добув: 100 %; m.m. 189-190 °C; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (m, 1H), 4.70 (широко s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (s, 2H); ^{19}F - NMR (376 MHz; DMSO- d_6) δ -126.43 (s, 1F), -127.65 (s, 1F), -140.20 (d, 1F, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI $^+$) 533.0 (95), 531.0 (M + 1, 100); MS (APCI $^-$) 531.0 (40), 529.0 (M-1, 42), 470.9 (95), 468.9 (100); IR (KBr) 3341 (O-H удължаване), 1647 (C=O удължаване), 1606, 1509, 1484 cm^{-1} .

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$:

C, 33.93/33.89; H, 2.09/2.02; N, 5.27/5.13.

Пример 12

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

Към разтвор на пентафлуорофенилов естер на 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина (2.96 g, 0.533 mmol) в диметилформамид при стайна температура се добавя

диизопропиламин (0.184 mL, 1.1 mmol). След разбъркване на реакционния продукт през ноща, реакционната смес се концентрира до около половината от обема. Разтворът се разрежда с етер (30 mL) след това се промива с вода (4 x 10 mL) и слона луга (10 mL). Етерният слой се суши над магнезиев сулфат и получената смес се филтрува. Разтворителят на филтратата се отделя под вакуум за да се получи маслообразно твърдо вещество. Маслообразното твърдо вещество се пречиства чрез флаш хроматография (35 g силикагел), елуира се с градиент от етил ацетат в хексани. Разтворителят се отделя под вакуум за да се получи твърдо вещество, което се суши с вакуум-помпа през ноща. Рекристализация от хексани-ацетон води до получаване на 4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид като твърдо вещество (0.107 g, 45 % добив): m.m. 151.2-152.5 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 9.22 (br. s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.95$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.41 (m, 1H), 4.03 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 4.88$ Hz), 2.23 (s, 3H); ^{19}F - NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -132.75, -152.61 MS 478.9 m/z (APCl^+); 476.9 m/z (APCl^-).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 42.88; H, 3.39; N, 6.25. Намерено: C, 42.79; H, 3.19; N, 6.02.

Примери 13 до 20 са извършени по общата процедура на пример 12.

Пример 13

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

m.m. 208.2-209.6 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8.62 (br. s, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J = 7.08, 1.47$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.79$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J = 8.30, 5.86$ Hz), 4.02 (t, 2H, $J = 4.64$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 4.64$ Hz), 2.32 (s, 3H); ^{19}F - NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -126.85, -139.3 (d, $J = 15.16$ Hz).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 36.46; H, 2.68; N, 5.31; F, 7.21; Br, 15.16 ; I, 24.08. Намерено: C, 36.67; H, 2.62; N, 5.23, F, 7.23; Br, 15.32 ; I, 23.3.

Пример 14

5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етоксу)-бензамид

m.m. 190.2-200.2 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11.11 (br s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 7.84 (dd, 1H, $J = 6.84, 2.2$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 1.95$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.54, 6.59$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 8.54, 6.59$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J = 4.39$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 4.89$); ^{19}F - NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -126.16, -137.47 (d, $J = 17.69$ Hz) . MS 546.9 m/z, 548.9 m/z (AP+); 544.9 m/z, 546.9 m/z (AP-).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 32.91; H, 2.03; N, 5.12; F, 6.94; Br, 14.58 ; I, 23.18. Намерено: C, 32.94; H, 1.95; N, 5.30; F, 6.87; Br, 14.79 ; I, 22.91.

Пример 15

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етоксу)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид

m.m. 199.1-200.8 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8.57 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J = 7.32, 2.2$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J = 8.3$,

1.71 Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.3, 5.86$ Hz), 4.02 (t, 2H, $J = 4.63$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 4.88$ Hz), 2.32 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -134.75, -139.56 (t, $J = 15.17$ Hz); MS 483.0 m/z (AP+); 481.0 m/z (AP-). Аналітично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39.82; H, 2.92; N, 5.8; F, 7.87; Cl, 7.35; I, 26.29. Намерено: C, 39.91; H, 2.92; N, 6.0; F, 7.91; Cl, 7.39; I, 27.06.

Пример 16

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

m.m. 154.4-156.4 °C; ^1H -NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 9.42 (br. s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.57$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 1.46$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 6.8 (dd, 1H, $J = 11.72, 6.59$ Hz), 4.04 (t, 2H, $J = 7.9, 4.4$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 6.84, 4.64$ Hz), 2.23 (s, 3H). ^{19}F -NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -103.3; MS 508.9 m/z, 510.9 m/z (AP+); 506.9 m/z, 508.9 m/z (AP-). Аналітично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrFIN}_2\text{O}_3$: C, 37.75; H, 2.97; N, 5.50. Намерено: C, 37.68; H, 2.7; N, 5.31.

Пример 17

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

^1H -NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11.01 (br s, 1H), 9.53 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.59 (br. d, 1H, $J = 7.82$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.26 (br. s, 1H), 4.03 (br. s, 2H), 3.7 (br. s, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -132.54, -149.93; MS 469.0 (AP+); 467.0 (AP-).

Пример 18

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 189.6-190.6 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11.00 (br s, 1H), 9.39 (br. s, 1H), 7.65 (dd, 1H, $J = 11.23, 8.79$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 10.26, 1.96$ Hz), 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (m, 1H), 4.02 (t, 2H, $J = 4.64$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 4.89$ Hz); ^{19}F - NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -125.9 (d, $J = 50.55$ Hz), -132.74, -151.05; MS 453.0 m/z (AP+); 451.0 m/z (AP-). Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: : C, 39.84; H, 2.67; N, 6.20. Намерено: C, 40.22; H, 2.62; N, 6.03.

Пример 19

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 173-175 °C; ^1H - NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 9.59 (br. s), 7.89 (d, 1H, $J = 7.57$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 10.26, 1.95$ Hz), 7.55 (m, 1H), 7.34 (t, 1H, $J = 8.64$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 11.48$ Hz), 4.04 (d, 2H, $J = 4.39$ Hz), 3.70 (d, 2H, $J = 4.64$ Hz); ^{19}F - NMR (376 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -103.07, -124.7 (d, $J = 53.1$ Hz); MS 512.8 m/z, 514.8 m/z (AP+); 510.9 m/z, 512.9 m/z (AP-). Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3 \cdot 0.17 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0.13 \text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 36.66; H, 2.84; N, 5.19. Намерено: C, 36.65; H, 2.57; N, 5.16.

Пример 20

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 178-181 °C; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 7.1$), 7.47 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.66 (t, 1H, $J = 7.6$), 4.70 (bs, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.56 (m, 2H); MS (APCI+) = 502.9 / 504.9 m/z. Аналитично изчислено/намерено за

$C_{15}H_{11}ClF_2IN_2O_3$: C, 35.81/35.69; H, 2.20/2.25; N, 5.57/5.22; F, 7.55/7.72.

Примери 21-24 и 26-27 са извършени по общия метод на пример 38.

Пример 21

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 185-187 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.69 (bs, 1H), 3.80 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H); MS (APCI+)

= 471.0 . Аналитично изчислено/намерено за

$C_{15}H_{11}F_4IN_2O_3$: C, 32.38/38.38; H, 2.36/2.15; N, 5.96/5.76; F, 16.16/15.87.

Пример 22

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 146.1-146.4 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 4.69 (1H, br s), 3.80 (2H, t, $J \leq 4.0$ Hz), 3.52 (2H, t, $J \leq 4.0$ Hz). Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{12}F_3BrN_2O_3$: C, 44.47/44.58; H, 2.99/2.88; N, 6.91/6.72; F, 14.07/14.01; Br, 19.72/19.60 .

Пример 23

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 190.8-192.5 °C; 1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.67 (1H, dd, $J = 11.48$ Hz, 8.79 Hz), 7.48 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.05 (2H, t, $J = 4.64$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 4.64$ Hz).

Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{12}BrF_3N_2O_3$: C, 44.47/45.55; H, 2.99/2.88; N, 6.91/6.29.

Пример 24

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид

m.m. 142.1-142.5 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.36-7.39 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 16.5$ Hz, 9.4 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.3 Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 4.69 (1H, br s), 3.80 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 4.6$ Hz). Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{12}ClF_3N_2O_3$: C, 49.95/50.18; H, 3.35/3.21; N, 7.77/7.70; F, 15.80/15.70; Cl, 9.83/9.94.

Пример 25

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид. Получава се от 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид по общия метод от пример 86. m.m.

129.6-130.4 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 6.82-7.18 (5H, m), 4.69 (1H, br s), 3.82 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 4.7$ Hz).

Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$: C, 55.22/55.16; H, 4.02/3.97; N, 8.59/8.51; F, 17.47/17.15.

Пример 26

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид.

m.m. 161.6-162.4 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 1.9 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 6.94-7.06 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 4.69 (1H, br s), 3.81 (2H, t,

$J = 4.6 \text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$).

Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{11}ClF_4N_2O_3$: C, 47.57/47.74; H, 2.93/2.83; N, 7.40/7.31; F, 20.07/19.76 , Cl, 9.36/9.39.

Пример 27

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид.

m.m. 141.1-141.6 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.11-7.27 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 6.89-6.99 (2H, m), 4.70 (1H, br s), 3.82 (2H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$).

Аналитично изчислено/намерено за $C_{15}H_{12}F_4N_2O_3$: C, 52.33/52.34; H, 3.51/3.39; N, 8.14/8.01; F, 22.07/21.93 .

Пример 28

4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид.

Етап А: Към смес на 4-флуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино) бензоена киселина (3.32 g, 8.95 mmol) в дихлорометан при стайна температура се добавя диизопропиламин (2.82 mL, 16.2 mmol). Към полученият разтвор се добавят O-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропил]-хидроксиламин (2.19 g, 10.65 mmol) и PyBOP.

След 1.5 часа разбъркване, разтворът се разрежда с етер (100 mL) и се промива с вода (3 x 50 mL) и солна луга (50 mL), суши се над магнезиев сулфат и се филтрува, и се концентрира под вакуум за да се получи смола. Смолата се хроматографира като се използва градиент от 100 % хексани до 30 % етил ацетат в хексани за 45 минути. Разтворителят от събраните фракции се отделя под вакуум за да се получи жълта смола. Смолата се суши с вакуум помпа

за приблизително 18 часа което довежда до получаване на N-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропокси]-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид като твърдо вещество. (4.06 g, 81 % добив).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.3 (br. s, 1H), 9.0 (br. s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.95$ Hz), 7.36 (br. t, 1H, $=5.71$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J = 11.96, 2.44$ Hz), 6.4 (br. t., $J = 7.1$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 5.61$ Hz), 3.812 (t, 2H, $J = 5.62$ Hz), 2.28 (s, 3H), 1.94 (p, 2H, $J = 5.86$ Hz), 0.9 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -105.25. MS (AP+) 559.2 m/z, (AP-) 557.1 m/z.

Етап В: Към разтвор на N-[3-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-пропокси]-4-флуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид (4.0 g, 7.27 mmol) в метанол (5 mL) при стайна температура се добавя 5M H_2SO_4 в метанол (0.073 mL, 0.364 mmol). След 1 час разбъркване, към реакционния продукт се добавя допълнително 5M H_2SO_4 в метанол (0.035 mL, 0.182 mmol). След 2 часа разбъркване, реакцията се нагласява на pH 7 като се използва наситен воден разтвор на NaHCO_3 (приблизително 1.5 mL), последвано от добавяне на вода (35 mL). Водният слой се екстрахира с етил ацетат (1 x 20 mL, 2 x 10 mL). Екстрактите се събират, промиват се със солна луга, и се сушат над вагnezиев сулфат. Получената смес се филтрува и разтворителят от филтратата се отделя под вакуум за да се получи масло което се суши с вакуум помпа през почивните дни (събота и неделя). Маслото се пречиства чрез флаш хроматография, елуира се с градиент от 100 % хексани до 100% етил ацетат за 50 минути. Разтворителят се отделя под вакуум от събраните фракции за да се получи твърдо вещество което се суши с вакуум помпа приблизително за 6 часа. Твърдото вещество се рекристализира в смес от хексани и етил ацетат за да се получи 4-флуоро-N-(3-

хидрокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)- бензамид като твърдо вещество (2.4 g, 74 % добив): m.m. 120.8-122.4 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.91 (br s, 1H), 9.59 (br. s, 1H), 9.68 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.54$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.34$ Hz), 6.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, $J = 6.11$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 2.26 (s, 3H), 1.86 (m, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -108.14; MS 445.1 m/z (AP+), 443.1 m/z (AP-).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FIN}_2\text{O}_3$: C, 45.96; H, 4.08; N, 6.31; F, 4.28, I, 28.57 . Намерено: C, 45.78; H, 3.88; N, 6.14; F, 4.30, I, 28.27 .

Примери 29-33 се извършват по общата процедура на пример 28.

Пример 29

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)- бензамид

m.m. 155.2-156.6 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.98 (br s, 1H), 8.70 (br. S, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J = 7.33, 1.95$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.54, 1.95$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.55, 6.11$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 6.11$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 6.10$ Hz), 2.32 (s, 3H), 1.83 (m, 2H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -135.0, -139.63 (d, $J = 17.67$ Hz); MS 497.1 m/z (AP+); 495.1 m/z (AP-).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41.11; H, 3.25; N, 5.64; F, 7.65, Cl, 7.14; I, 25.55 . Намерено: C, 41.09; H, 3.07; N, 5.46; F, 7.63, Cl, 7.24; I, 25.57.

Пример 30

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

m.m. 158.8-160.8 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.90 (br s, 1H), 9.93 (br. S, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 1.95$ Hz), 7.72 (dd, 1H, $J = 8.55$, 1.96 Hz), 7.65 (dd, 1H, $J = 8.55$, 1.96 Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.54$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 11.72$, 2.44 Hz), 6.67 (td, 1H, $J = 8.55$, 2.69 Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.34$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 6.10$ Hz), 1.86 (m, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -108.0; MS 465.1 m/z (AP+), 463.1 m/z (AP-).

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFI}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 41.36; H, 3.25; N, 6.03; F, 4.09; Cl, 7.63; I, 27.31 . Намерено: C, 41.41; H, 3.13; N, 5.84; F, 4.10; Cl, 7.62; I, 27.41.

Пример 31

2-бромо-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)- бензамид

m.m. 120-121 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (bs, 1H), 8.91 (bs, 1H), 7.76 (bs, 2H), 7.47 (d, 1H, $J = 8.1$), 6.67 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 3.89 (bs, 2H), 3.47 (bs, 2H), 1.73 (m, 2H); MS (APCl+) = 560.8/562.8 m/z . Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C 34.22/34.45, H 2.33/2.36, N 4.99/4.91, F 6.77/6.72 .

Пример 32

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-бензамид

m.m. 151.8-152.4 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 6.62-6.68 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 3.83 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.46 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 1.67-1.70 (2H, m). Аналитично изчислено/намерено

за $C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$: C , 41.22/41.27; H, 3.03/2.87; N, 6.01/5.92; F, 12.23/11.97 ; I, 27.22/27.44 .

Пример 33

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(4-хидрокси-бутокси)-бензамид

m.m. 131.4-131.9 °C; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.20-7.36 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 6.60-6.66 (1H, m), 4.38 (1H, br s), 3.74 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 1.41-1.55 (4H, m). Аналитично изчислено/намерено за $C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$: C , 42.52/42.91; H, 3.36/3.27; N, 5.83/5.58; F, 11.87/11.61 ; I, 26.43/26.67 .

Пример 34

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

Етап А: Към разбъркващ се разтвор на пентафлуорофенилов естер на 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина (5.80 g, 9.51 mmol) в свежо дестилиран тетрахидрофуран (40 mL) се добавят О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (1.54 g, 10.5 mmol) и диизопропиламин (1.8 mL, 10.5 mmol). След 20 часа сместа се разпределя между етил ацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с вода и двукратно с наситен разтвор на солна луга. Органичният слой се събира, суши над Na_2SO_4 , филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез кристализация в етил ацетат/хексани като се получава 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-бензамид като бяло твърдо вещество (3.7 g,

67.9 %): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.77 (t, 1H, $J = 8.0$), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); MS (APCI+) = 573.0/575.0.

Етап В: Към разбъркващ се разтвор на 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-бензамид (3.7 g, 6.45 mmol) в метанол (20 mL) и вода (2 mL) се добавя р-толуенсулфонова киселина (0.12 g, 0.65 mmol). След 20 часа реакционният продукт се концентрира под вакуум. Получената утайка се разпределя между етил ацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с наситен разтвор на NaHCO_3 и двукратно с наситен разтвор на солна луга. Органичните слоеве се събират, сушат се над Na_2SO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез кристализация с метанол/вода и твърдите вещества се сушат във вакуумна пещ при 40°C за да се получи 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид: m.p. = $152-154^\circ\text{C}$; ^1NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 6.8$), 7.47 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.68 (t, 1H, $J = 6.6$), 4.83 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.30 (2H, частично скрит от HDO); MS (APCI+) = 533.0/535.0; Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C, 36.05/36.23; H, 2.46/2.40; N, 5.25/5.03; F, 7.13/7.14.

Примери 35-37 са извършени по общата процедура описана в пример 34.

Пример 35

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид.

m.m. = 67-69 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 6.3$), 7.38 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.44 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.9$), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (A на abx, 1H, $J = 11.7, 3.9$), 3.61 (B на abx, 1H, $J = 11.5, 4.9$), 2.30 (s, 3H); MS (APCI+) = 513.0/515.0; Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 39.83/39.90; H, 3.15/3.23; N, 5.46/5.03; F, 7.41/7.20 .

Пример 36

5-хлоро-N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид .

m.m. = 135-138 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.1$), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.53 (dd, 1H, $J = 8.3, 5.4$), 4.51-4.52 (m, 2H), 3.86-3.88 (m, 2H), 3.53 (bs, 1H), 3.23-3.28 (cm, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.73-1.77 (cm, 1H), 1.45-1.48 (cm, 1H); MS (APCI+) = 527.0; Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 41.05/41.12; H, 3.44/3.41; N, 5.32/5.13; F, 7.21/6.83 .

Пример 37

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4-дифлуоро-бензамид .

m.m. = 146-148 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 7.1$), 7.47 (d, 1H, $J = 8.8$), 6.67 (dd, 1H, $J = 8.3, 6.3$), 4.54-4.50 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, $J = 6.3$), 3.54 (t, 1H, $J = 4.2$), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.76 (cm, 1H), 1.52-1.47 (cm, 1H). MS (APCI+) = 547.0/549.0; Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 37.32/37.26; H, 2.76/2.62; N, 5.12/4.99; F, 6.94/7.07.

Пример 38

N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

Към разбъркващ се разтвор на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина (4.52 g, 11.5 mmol) в свежо дестилиран тетрахидрофуран (20 mL) при -15 °C се добавя дифенилфосфинов хлорид (2.85 mL, 14.95 mmol). Получената реакционна смес се разбърква в продължение на 30 минути при -15 °C. Добавя се N-метилморфолин (1.26 mL, 11.5 mmol) и разбъркването продължава 90 минути при -15 °C. Реакционният продукт след това се разрежда с O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (2.03 g, 13.8 mmol) и се оставя да се разбърква при -15 °C в продължение на 30 минути. Добавя се N-метилморфолин (1.9 mL, 17.25 mmol) и реакционният продукт се оставя да се затопли до стайна температура. След 16 часа, сместа се разрежда с етил ацетат и се разделя два пъти с наситен разтвор на NaHCO_3 , след това два пъти с вода, и два пъти с наситен разтвор на солна луга. Органичните слоеве се събират, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Полученият остатък се пречиства чрез хроматография в колона със силикагел в хексани/етил ацетат при съотношение 3 : 1. Съответните фракции се събират, сушат се под вакуум, и кристализират от етил ацетат/хексани за да се получи N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (4.12 g, 68.6 %) като светло кафяво твърдо вещество: m.p. = 114-115 °C; ^1NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, $J = 16.9, 9.3$), 6.60-6.65 (m, 1H), 4.22 (t, 1H, $J = 6.1$), 3.96 (t, 1H, $J = 8.3$), 3.76-3.77 (m, 2H), 3.63 (t, 1H, $J = 4.9$), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). MS (APCI+) = 522.9;

Аналитично изчислено/намерено за

$C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$: C , 43.70/43.88; H, 3.47/3.43; N, 5.36/5.20; F, 10.91/10.87.

Пример 39

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (форма II от съединение A) .

Към разбъркващ се разтвор на N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (3.03 g, 5.81 mmol) в метанол (30 mL) и вода (3 mL) при стайна температура се добавя р-толуен сулфонова киселина (0.11 g, 0.581 mmol). След 18 часа се добавят други 0.11 g р-толуен сулфонова киселина и се добавят 2 mL вода. След допълнителни 24 часа реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се разделя между етил ацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с наситен разтвор на $NaHCO_3$ и двукратно с наситен разтвор на солна луга. Органичните слоеве се събират, сушат се над Na_2SO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум, за да се получи светло кафяво твърдо вещество, което кристализира от етил ацетат/хексани за да се произведе N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид като бяло твърдо вещество. m.m. = 135.5-137.3 °C; 1NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, J = 10.9, 1.5), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 16.8, 9.0), 6.61-6.66 (cm, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.84-3.85 (m, 1H), 3.71-3.64 (cm, 2H), 3.33 (2H, частично скрито от HDO). MS (APCI+) = 483.0; Аналитично изчислено/намерено за $C_{16}H_{14}F_3IN_2O_4$: C , 39.85/40.12; H, 2.93/2.84; N, 5.81/5.65; F, 11.82/11.47.

Алтернативно, суровото бяло твърдо вещество N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид се суспендира в хептан- CH_2Cl_2 (1 : 1). Съотношението е

6 mL от разтворителя на грам твърдо вещество. Суспензията се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути. Твърдото вещество се филтрува, и суши във вакуумна пещ (20 mmHg), 45 °C в продължение на 18 часа, за да се получат бели кристали, m.m. 131-132 °C.

Пример 39А

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (форма I от съединение А).

Към разбъркващ се разтвор на N-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (0.907g, 1.74 mmol) в метанол (10 mL) и вода (1 ml) при стайна температура се добавя p-толуен сулфонова киселина (0.032 g, 0.17 mmol). След разбъркване в продължение на 18 часа реакционната смес се концентрира под вакуум и полученият остатък се разделя между етил ацетат и вода. Органичните слоеве се промиват двукратно с вода и един път с наситен разтвор на солна луга. Органичните слоеве се събират, сушат се над Na_2SO_4 , филтруват се и се концентрират под вакуум, за да се получи светло кафяво твърдо вещество, което се разтваря в етанол и се утаява с вода за да се произведе N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид като бяло твърдо вещество (0.387 g). m.m. = 83-85 °C; ^1NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 11.0$), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, $J = 16.6, 9.0$), 6.62-6.68 (cm, 1H), 4.82 (d, 1H, $J = 4.2$), 4.58 (t, 1H, $J = 5.5$), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.3 (2H, частично скрито от HDO). MS (APCI+) = 483.0; Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 39.41/39.02; H, 3.02/2.93; N, 5.75/5.81; F, 11.69/11.68.

Алтернативно, суровото твърдо вещество N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид се разтваря в минимално количество кипящ етанол (95 %). Към този кипящ разтворител се добавя вода до леко помътняване. Сместа се охлажда до стайна температура и след това до 0 °C за 18 часа. Образуваното твърдо вещество се филтрува, и суши във вакуумна пещ (20 mmHg), 45 °C в продължение на 18 часа, m.p. 81-84 °C.

Освен това, суровото твърдо вещество N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид се разтваря в минимално количество кипящ етил ацетат и към този разтвор се добавя хептан до леко помътняване. Сместа се охлажда до стайна температура и след това до 0 °C за 18 часа. Образуваното твърдо вещество се филтрува, и суши във вакуумна пещ (20 mmHg), 45 °C в продължение на 18 часа, m.p. 86 °C.

Съединенията от примери 40-48 се получават по процедурите описани в примери 38 и 39.

Пример 40

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид.

m.p. = 172-174 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 6.8), 7.56 (d, 1H, J = 10.7), 7.34 (d, 1H, J = 8.3), 6.73 (cm, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.30 (2H, частично под HDO). MS (APCI+) = 561.0; Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 34.25/34.27; H, 2.34/2.22; N, 4.9/4.75.

Пример 41

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид.

m.m. = 152-155 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.72 (cm, 1H), 4.81 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 4.58 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.33 (2H, частично пог HDO). MS (APCI+) = 517.0;

Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 37.20/36.88; H, 2.54/2.43; N, 5.42/5.14, F, 11.03/11.70.

Пример 42

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид.

m.m. = 173-175 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 10.3$), 7.58 (t, 1H, $J = 7.8$), 7.49 (d, 1H, $J = 8.5$), 7.27 (t, 1H, $J = 8.5$), 6.82 (d, 1H, $J = 11.5$), 6.69 (t, 1H, $J = 7.8$), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.4 (2H, пог HDO). MS (APCI+) = 465.0.

Пример 43

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид.

m.m. = 157-160 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, $J = 8.3$), 6.58-6.55 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, $J = 3.0$), 4.57 (t, 1H, $J = 5.9$), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.30 (2H, пог HDO). MS (APCI+) = 500.9. Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 38.42/38.48; H, 2.62/2.54; N, 5.60/5.55, F, 15.19/14.96.

Пример 44

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид.

Получава се по начина за N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (Пример 39): т.т. 110-117 °C (разлагане). Аналитично изчислено/намерено за $C_{16}H_{14}BrF_3N_2O_4$: C , 44.16/43.86; H, 3.24/2.97; N, 6.44/6.13 , F, 13.10/12.76 , Br, 18.36/18.64 .

Пример 45

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид.

т.т. 114.0-114.9 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 2.3 Hz), 7.36 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 4.83 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 3.84-3.87 (1H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m). Аналитично изчислено/намерено за $C_{16}H_{14}F_3ClN_2O_4$: C , 49.18/49.09; H, 3.61/3.56; N, 7.07/7.03 , F, 14.59/14.45 , Cl, 9.07/9.16 .

Пример 46

N-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-илокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

т.т. = 154-155 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, J = 10.7, 1.7), 7.40 (t, 1H, J = 7.1), 7.33 (d, 1H, J = 8.3), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 3.95 (A на AB, 2H, J = 10.7), 3.80 (B на AB, 2H, J = 12.2), 3.65 (bs, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS (APCI+) = 523.1. Аналитично изчислено/намерено за $C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$: C , 43.70/43.76; H, 3.47/3.44; N, 5.36/5.21 , F, 10.91/10.73.

Пример 47

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид

m.m. 111-114 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 10.7, 1.9$), 7.40 (t, 1H, $J = 7.3$), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H, $J = 16.6, 9.3$), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 4H); MS (APCI+) = 482.9.

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 39.85/39.93; H, 2.93/2.93; N, 5.81/5.51, F, 11.82/11.72.

Пример 48

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид

m.m. 173-175 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 6.3$), 7.55 (d, 1H, $J = 9.3$), 7.32 (d, 1H, $J = 9.5$), 6.69 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.48 (m, 4H); MS (APCI+) = 516.9/518.9.

Пример 49

N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензамид (форма I на съединение B)

Етап А: Към разтвор на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-бензоена киселина (39.3 g, 100.0 mmol) в сух тетрахидрофуран (500 ml, 0.2 M), под азотна атмосфера, се добавя (R)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (14.7 g, 100.0 mmol), последван от N-метилморфолин (27.5 ml, 0.25 mole). Оранжево-оцветеният разтвор се охлажда с ледено-водна баня. Добавя се дифенилфосфинов хлорид (22.9 ml, 0.12 mole) на капки. Образува се малко твърдо вещество. Сместа се затопля до стайна температура и се разбърква в продължение на 18 часа. Добавя се вода за да се охлади реакционния

продукт и тетрахидрофуранът се изпарява под вакуум.

Остатъчното масло се разтваря в етил ацетат (500 mL), промива се със смес от наситена солна луга и наситен натриев бикарбонат (1 : 1) два пъти. Етил ацетатът се отделя и суровото маслообразно твърдо вещество се пречиства чрез флаш хроматография (силикагел, хексан-ацетон/2 : 1) за да се получи N-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид като почти бяло твърдо вещество след сушене във вакуумна пещ при 40 °C за 20 часа: 41.7 g (79.8 %), m.m. 124-125 °C. Нечистите фракции се събират и пречистват чрез хроматография през втора колона като се използва същото условие за да се получи 2-ра партида от 6.4 g (12.3 %), mm 124-125 °C, общ добив 48.1 g (92.1 %). ¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 11.9 (s, br, 1H), 8.7 (s, br, 1H), 7.6 (d, 1H, J = 10.99 Hz), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 6.8 Hz), 3.8 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 1.3 (s, 3H), 1.2 (s, 3H); ¹⁹F NMR (d⁶-DMSO): δ - 128.0, -133.1, -144.3; MS: 523 (M⁺ + 1).

Етап В: N-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (22.3 g, 42.7 mmol) се суспендира в метанол (223 mL, 10 mL/g), и се добавя разтвор на pTsOH·H₂O (4.1 g, 21.35 mmol) във вода (22.3 mL). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа, през което време се разтварят всички твърди вещества за да се получи безцветен бистър разтвор. Разтворът се концентрира и екстрахира с етилацетат (2 x 300 mL). Органичният разтвор се промива с натриев бикарбонат, суши се над MgSO₄. След филтруване, филтратът се концентрира и се съизпарява с хептан за да се получи смолообразно твърдо вещество. Към това твърдо вещество се добавя хексан - CH₂Cl₂ (1 : 1, 100 mL) и сместа се разбърква в продължение на 30 минути. Образува се бяло твърдо вещество,

което се филтрува, и промива с хексан. Твърдото вещество рекристализира от хексан - AcOEt за да се получи N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид като бели кристали, 13.57 g (65.9 %), след сушене при 60°C във вакуумна пещ в продължение на 3 дни. Втори добив от 5.05 g се получава от матерния разтвор, след рекристализация от същата разтворителна система. Общият добив е 18.62 g (90.4 %): т.т. 89 - 90°C (форма II на съединение В). Събраните кристали се смилат с комплект от хапан и пестик до фин прах, и се суши при 60°C във вакуумна пещ в продължение на 3 дни: т.т. 117 - 118°C (форма I на съединение В); $[\alpha] = -2.05^\circ$ ($c = 1.12$, метанол); Анализи: Изчислено за: $C_{16}H_{14}F_3I_1N_2O_4$: C , 39.85; H, 2.93; N, 5.81 , F, 11.82, I, 26.32. Намерено: C , 39.95; H, 2.76; N, 5.72 , F, 11.71, I, 26.53. ^1NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 10.9, 1.5$), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, $J = 16.8, 9.0$), 6.61 - 6.66 (cm, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.84 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (cm, 2H), 3.33 (2H, частично скрито от HDO).

Пример 49 А

N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (форма II на съединение В)

Етап А: Към разтвор на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина (2.25 g, 5.10 mmol) в сух тетрахидрофуран под азотна атмосфера, при - 15°C се добавя дифенилфосфинов хлорид (1.26 ml, 6.63 mole) на капки. След разбъркване 20 минути, се добавя N-метил морфолин (0.70 ml, 6.375 mmol) и реакционният продукт се разбърква допълнително 20 минути. Добавя се (R)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (0.748 g, 5.1 mmol), и реакционният продукт се разбърква в продължение на 1 час, при което се добавя

N-метилморфолин (0.7 ml, 6.37 mmol). Сместа се затопля до температурата на околната среда и се разбърква в продължение на 12 часа. Реакционният продукт се концентрира под вакуум и след това се разрежда с EtOAc. Органичният слой се промива с наситен разтвор на NaHCO_3 (2 x), солна луга (1 x), суши се над Na_2SO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства върху SiO_2 като се използва хексан/EtOAc в съотношение 4:1 като елуент за да се осигури 1.82 g (68 %) от кафеникаво-червено твърдо вещество.

Етап В: N-((R)-2,2-диметил-[1.3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (0.210 g, 0.40 mmol) се суспендира в метанол/ H_2O в съотношение 10 : 1 и се добавя $\text{pTsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.008 g, 0.04 mmol). Сместа се разбърква при температура на околната среда в продължение на 18 часа, по време на което се разтварят всички твърди вещества за да се получи безцветен, бистър разтвор. Разтворът се разрежда с EtOAc.

Органичният разтвор се промива с натриев бикарбонат (2 x), солна луга (1 x) и се суши над Na_2SO_4 . След филтруване, филтратът се концентрира и рекристализира от EtOAc и хептан. Твърдото вещество се промива с хептан - CH_2Cl_2 (1:1) и се суши под вакуум при 60°C за да се получи N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид като бяло твърдо вещество, (0.136 g, 70 %). Продуктът се свива при 90.8°C , топи се при $115 - 117^\circ\text{C}$. Анализът показва C, 40.92; H, 3.16; N, 5.41, F, 11.30, I, 23.92. (6.75 % EtOAc, 0.96 % хептан).

Пример 50

N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (форма I на съединение C)

Получава се от (S)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по процедурата описана по-горе за N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид: т.т. 116 - 118°C (форма II на съединение C); и т.т. 116 - 118°C (форма I на съединение C); $[\alpha] = + 1.77^\circ$ (с = 1.13, метанол).

Анализ: Изчислено за: $C_{16}H_{14}F_3I_1N_2O_4$: C, 39.85; H, 2.93; N, 5.81, F, 11.82, I, 26.32. Намерено: C, 40.01; H, 2.73; N, 5.84, F, 11.45, I, 26.42.

Пример 50А

N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (форма II на съединение C)

Получава се от (S)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по алтернативната процедура описана по-горе за N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид: т.т. 118 - 119°C.

Пример 51

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-бензамид

Получава се от (R)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина по процедурата описана за N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид: т.т. 155 - 156°C; $[\alpha] = - 5.1^\circ$ (с = 3.5 mg/ml, етанол); ^1NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.68 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.83 (bs, 1H), 4.60 (bs,

1H), 3.89 - 3.92 (m, 1H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 3.30 (2H, частично скрито от H₂O); MS (APCI +) = 533.0/535.0;

Аналитично изчислено/намерено за C₁₆H₁₃Cl₂F₂IN₂O₄: C, 36.05/36.04; H, 2.46/2.25; N, 5.25/5.10; F, 7.13/7.18; Cl, 13.30, 13.50; I, 23.80, 24.02.

Пример 52

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-бензамид

Етап А: 1 L едногърлена ободънна колба снабдена с магнитна бъркалка се зарежда с разтвор на 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина (59.6 g, 135 mmol) в сух тетрахидрофуран (300 ml). Разтворът се охлажда до 0°C в ледено-ацетенова баня. Към този разтвор се добавят диизопропилетиламин (34.8 g, 270 mmol), (S)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин (29.7 g, 202 mmol), 1-хидроксибензотриазол (30.93 g, 202 mmol), и бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат (ВОР) (89.32 g, 202 mmol). След 30 минути охлаждащата баня се отстранява, и реакционният продукт се разбърква при температура на околната среда в продължение на 18 часа. Разтворителят се изпарява под вакуум, и остатъкът се разтваря в диетилов етер. Органичният разтвор се промива с 10 % воден разтвор на натриев хидроксид (3 x 500 ml) и солна луга, и се суши (MgSO₄). Разтворът се концентрира за да се получи 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-бензамид (69.9 g) като бледо жълто твърдо вещество, което се използва директно в следващата хидролизна реакция.

Етап В: 3L едногърлена ободънна колба снабдена с магнитна бъркалка се зарежда с разтвор на 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3,4-

дифлуоро-бензамид (69.9 g, 122 mmol) в тетрахидрофуран (1.5 L). Добавя се 1 N воден разтвор на солна киселина (500 ml) и реакционната смес се разбърква при температура на околната среда в продължение на 18 часа. Реакционната смес се концентрира и екстрахира с етилацетат (3 x 800 ml). Органичните екстракти се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (500 ml) и солна лута (500 ml), и се сушат (MgSO_4). Суровото бледо жълто твърдо вещество рекристализира от етил ацетат / хексан и се суши при 70°C във вакуум сушилня за да се получи 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-бензамид (35 g, 54 %) като бледо жълти кристали: m.m. 153 - 154°C; $[\alpha] = + 3.36^\circ$ ($c = 1.04$, метанол); $^1\text{H NMR}$ (d^6 -DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.74 (m, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (d^6 -DMSO) δ -133.21 (s, 1F), -137.18 (s, 1F); MS (m/z): 534 (68), 532 (100), 483 (28), 481 (41), 440 (51). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 36.05/36.36; H, 2.46/2.38; N, 5.25/5.30; F, 7.13/7.15; Cl, 13.30/13.76; I, 23.80/23.83.

Пример 53

5-хлоро-N-[(2(R),3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

Получава се от (R)-O-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по процедурата описана по-горе за N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид: m.m. 142 - 143°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.72 (cm, 1H), 4.81 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 4.58 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.33 (2H, частично под HDO).

Пример 54

5-хлоро-N-[(2(S),3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

Получава се от (S)-О-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-хидроксиламин и 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по процедурата описана по-горе за N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид: *m.m.* 157 - 158°C; $[\alpha] = + 5.29^\circ$ ($c = 1.02$, метанол); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.72 (cm, 1H), 4.81 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 4.58 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.33 (2H, частично под HDO).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 37.20/37.47; H, 2.54/2.57; N, 5.42/5.32; F, 11.03/11.09; Cl, 6.86/6.87; I, 24.56/24.80.

Пример 55

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид

Получава се по начина за N-[2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (пример 39) със следното изключение: органичните части се сушат над натриев сулфат и концентрират за да се получи бяла смола. Тази смола се загрява до 100°C под вакуум (0.5 mm) в продължение на 1 час за да се получи стъкло: *m.m.* 52°C (свиване), 70°C топене; $[\alpha] = - 4.4^\circ$ ($c = 6.8$, етанол); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 [cm, 1H]; 7.29 [dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H]; 7.16 [d, $J = 8.5$ Hz, 1H]; 6.98 [dd, $J = 16.4, 9$ Hz, 1H]; 6.73 [cm, 1H]; 3.94 [cm, 1H]; 3.83 [m, 2H]; 3.55 [m, 2H].

Аналитично изчислено/намерено за $C_{16}H_{14}BrF_3BrN_2O_4$: C, 44.16/43.77; H, 3.24/3.36; N, 6.44/6.09; F, 13.10/12.64; Br, 18.36/18.24.

Съединенията от примери 56 - 61 са получени по общата процедура на пример 1.

Пример 56

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-винилокси-етокси)-бензамид

Добув: 55%; m.m. 141.5 - 143.0°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 9.0, 8.8, 7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (br s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -132.4, -141.4; MS (APCI+) = 495.1; MS (APCI-) = 493.0.

Аналитично изчислено/намерено за $C_{17}H_{14}ClF_2N_2O_3$ с 0.08 moles остатъчен C_6H_{14} : C, 41.86/41.90; H, 3.04/2.91; N, 5.59/5.72.

Пример 57

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-винилокси-етокси)-бензамид

Добув: 25%; m.m. 115 - 116°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 6.54 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 14.2, 6.6 Hz), 4.15 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 4.02 (s, 2H), 3.96 (dd, 1H, J = 6.9, 1.7 Hz), 3.83 (s, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -137.08 (d, 1F, J = 20.2 Hz), -140.97 (s, 1F), -154.65 (s, 1F); MS (APCI+) 513.0 (M + 1, 100); MS (APCI-) 511.0 (M-1, 65), 424.9 (100); IR (KBr) 1647 (C = O удължаване), 1621,

1488 cm^{-1} . Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39.83/40.04; H, 2.56/2.54; N, 5.46/5.32.

Пример 58

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етоксу)-бензамид

Добув: 44%; m.m. 103.5 - 104°C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, $J = 10.5, 2.0$ Hz), 7.60 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 6.70 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 4.20 (dd, 1H, $J = 14.4, 2.0$ Hz), 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, $J = 6.8, 1.7$ Hz), 3.90 (m, 2H);

^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -106.73 (s, 1F), -124.58 (s, 1F);

MS (APCI $^+$) 461.0 (M + 1, 100); MS (APCI $^-$) 459.0 (M-1, 100); IR (KBr) 1641 (C = O удължаване), 1602 cm^{-1} . Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 44.37/44.42; H, 3.29/3.28; N, 6.09/5.89.

Пример 59

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етоксу)-бензамид

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (dd, 11.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.46 (dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 14.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.97 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.84 (br s, 2H);

^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -128.1 (s, 1F), -133.1 (s, 1F), -144.3 (d, 17.7 Hz, 1F). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 42.70/42.30; H, 2.95/2.92; N, 5.86/5.52.

Пример 60

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етокси)-бензамид

Добуѝ: 34%; m.m. 119 - 120°C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.71 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 3.98 (m, 3H), 3.84 (m, 2H);

^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -127.60 (s, 1F), -134.09 (d, 1F, $J = 15.2$ Hz), -140.45 (d, 1F, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI $^+$) 511.0 (M-1, 100); IR (KBr) 1646 (C = O удѣлаване), 1608 cm^{-1} . Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39.83/39.78; H, 2.56/2.57; N, 5.46/5.36.

Пример 61

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етокси)-бензамид

Добуѝ: 39%; m.m. 128 - 130°C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 10.7, 1.7$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.72 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.6$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 3.98 (m, 3H), 3.83 (s, 2H);

^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -126.37 (s, 1F), -127.54 (s, 1F), -140.31 (d, 1F, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI $^+$) 558.9 (100), 556.9 (M + 1, 98); MS (APCI $^-$) 556.9 (31), 554.9 (M-1, 32), 468.9 (100); IR (KBr) 1644 (C = O удѣлаване), 1607, 1515, 1490 cm^{-1} . Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 36.65/36.71; H, 2.35/2.23; N, 5.03/4.97.

Сѣдиненията от примери 62-64 са получени по общата процедура на пример 12.

Пример 62

5-бромо-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

m.m. 179 - 181°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 6.8$), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.59 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, $J = 6.4$), 3.20 (d, 2H, $J = 5.9$), 1.09 (s, 6H); MS (APCI +) = 574.9/ 576.9. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 35.48/35.56; H, 2.63/2.53; N, 4.87/4.71, F, 6.60/6.68.

Пример 63

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид

m.m. = 175 - 176°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, $J = 8.3$), 7.32 (q, 1H, $J = 16.4, 8.8$), 6.38 (m, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.15 (d, 2H, $J = 4.9$), 2.17 (s, 3H), 1.08 (s, 6H); MS (APCI +) = 477.0. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ (0.05 екв. CH_2Cl_2): C, 45.12/44.73; H, 4.01/3.96; N, 5.83/5.54, F, 7.91/7.71.

Пример 64

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

Добив: 17 %; m.m. = 140 - 153°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.12 (s, 6H); ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO - d_6) δ -132.53 (s, 1F), -141.45 (d, 1F); MS (APCI $^+$) 496.9 (M + 1, 100); MS (APCI $^-$) 495.0 (M-1, 48), 406.9 (100); IR (KBr) 1637 cm^{-1} (C = O удължаване). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ с 0.03 mole остатъчен ацетон:

C, 41.18/41.57; H, 3.27/3.14; N, 5.62/5.31.

Съединенията от примери 65-76 са получени по общата процедура на пример 38.

Пример 65

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

m.m. = 182 - 183°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=11.0$), 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, $J=8.1$), 7.24 (dd, 1H, $J=16.9, 9.5$), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.16 (d, 2H, $J=6.3$), 1.8 (s, 6H); MS (APCI +) = 481.0. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ (+0.47 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$): C, 43.47/43.86; H, 3.82/3.40; N, 5.37/5.60.

Пример 66

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид

m.m. = 178 - 180°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=7.1$), 7.56 (d, 1H, $J=11.0$), 7.33 (d, 1H, $J=8.3$), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 4.57 (t, 1H, $J=6.1$), 3.19 (d, 2H, $J=6.6$), 1.10 (s, 6H); MS (APCI +) = 514.9/516.9. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39.67/39.99; H, 2.94/2.74; N, 5.44/5.31; F, 11.07/11.05

Пример 67

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид

m.m. 156.7 - 156.9°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 1.9 Hz), 7.33 - 7.37 (2H, m), 7.17 (1H,

dd, $J = 16.7 \text{ Hz}, 9.4 \text{ Hz}$), 6.62 - 6.67 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 3.58 (2H, s), 1.09 (6H, s).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C , 42.52/42.48; H, 3.36/3.21; N, 5.83/5.67; F, 11.87/11.51; I, 26.43/26.38.

Пример 68

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метоксипропокс)-2-(4-його-2-метилфениламино)-бензамид

m.m. 136.2 - 136.5°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=1.7 \text{ Hz}$), 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J=16.6 \text{ Hz}, 9.3 \text{ Hz}$), 6.45 (1H, dd, $J=8.4 \text{ Hz}, 5.6 \text{ Hz}$), 4.97 (1H, s), 3.69 - 3.79 (3H, m), 3.25 - 3.31 (2H, m), 3.21 (3H, s), 2.21 (3H).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C , 43.92/44.14; H, 3.89/3.88; N, 5.69/5.59; F, 7.72/7.79; I, 25.78/25.89.

Пример 69

5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метоксипропокс)-бензамид

m.m. 139.5 - 140.1°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.50 - 7.76 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.6 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$), 6.65 - 6.69 (1H, m), 4.98 (1H, s), 3.70 - 3.90 (3H, m), 3.31 (2H, m), 3.22 (3H, s).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C , 34.52/34.92; H, 2.56/2.54; N, 4.74/4.67; F, 6.42/6.48; I, 21.45/21.12.

Пример 70

3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокс)-2-(4-його-2-метилфениламино)-бензамид

m.m. 165.4 - 165.6°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.31 - 7.36 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J=16.5$ Hz, 9.4 Hz), 6.43 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, 5.6 Hz), 4.55 (1H, br s), 3.67 (2H, s), 3.33 (2H, s), 2.17 (3H, s), 0.36 (4H, $J=4.9$ Hz).

Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 46.74/46.87; H, 3.92/3.93; N, 5.74/5.99; F, 7.78/7.64; I, 25.99/25.84.

Пример 71

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид

m.m. 152.6 - 153.9°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.63 - 6.67 (1H, m), 4.53 (1H, br s), 3.73 (2H, s), 3.33 (2H, s), 0.36 (4H, $J=4.9$ Hz). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 36.79/37.21; H, 2.57/2.57; N, 4.77/4.64; F, 6.47/6.58; I, 21.60/21.78.

Пример 72

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

m.m. 175.2 - 175.5°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.47 (1H), 7.40 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.12 (1H, dd, $J=16.6$ Hz, 9.3 Hz), 6.54 (1H, br s), 6.44 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, 5.3 Hz), 4.24 (1H, m), 3.83 - 3.98 (2H, m), 2.18 (3H, s). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39.56/39.87; H, 2.73/2.66; N, 5.43/5.30; F, 18.40/18.32; I, 24.58/24.63.

Пример 73

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид

m.m. 186.9 - 187.3°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.80 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 1.9 Hz), 6.66 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, 5.9 Hz), 6.55 (1H, br s), 4.31 (1H, m), 3.92 - 4.07 (2H, m). Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClF}_5\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 31.22/31.52; H, 1.64/1.60; N, 4.55/4.46; F, 15.43/15.39; I, 20.62/20.87.

Пример 74

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[транс-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)]-бензамид

m.m. 128.5 - 128.7°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=10.9$ Hz, 1.8 Hz), 7.32 - 7.36 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=16.6$ Hz, 9.3 Hz), 6.60 - 6.66 (1H, m), 4.43 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 3.54 - 3.65 (2H, m), 3.14 - 3.34 (2H, m), 0.85 - 0.89 (2H, m), 0.34 - 0.41 (2H, m).

Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 43.92/44.23; H, 3.28/3.23; N, 5.69/5.54; F, 11.58/11.47; I, 25.78/25.58.

Пример 75

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-[транс-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)]-бензамид

m.m. 152.5 - 153.1°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.52 - 7.53 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.66 - 6.72 (1H, m), 4.44-4.47 (1H, m), 3.54 - 3.62 (2H, m), 3.12 - 3.42 (2H, m), 0.81 - 0.89 (2H, m), 0.32 - 0.40 (2H, m). Аналітично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41.05/41.00; H, 2.87/2.96; N, 5.31/5.13; F, 10.82/10.48; I, 24.09/24.33.

Пример 76

N-(2,3-дихидрокси-3-метил-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид

m.m. = 180 - 183°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 10.7$), 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 9.0$), 7.20 (dd, 1H, $J = 16.6, 8.3$), 6.65 (m, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.07 (d, 1H, $J = 9.8$), 3.65 (t, 1H, $J = 9.8$), 3.44-3.41 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); MS (APCI +) = 511.1. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$ (+ 0.22 екв. $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$): C, 42.82/43.20; H, 3.76/3.61; N, 5.29/5.15.

Пример 77

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид

Съединението от заглавието се получава по начина описан за пример 1. Бяло твърдо вещество: m.m. 157.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1.95 Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.47 (m, 4H), 5.58 (br t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.19 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -139.77 (s, 1F), -143.39 (d, $J = 20.2$ Hz, 1F).

Пример 78

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид

Етап А: Към разтвор на терц-бутилов естер на (2-аминооксиетил)-метил-карбаминова киселина (0.63 g, 3.31 mmol) и диизопропилетиламин (0.6 mL, 3.44 mmol) в диметилформамид (10 mL) се добавя пентафлуорофенилов естер на 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина (1.66 g, 2.99 mmol). Получената

реакционна смес се разбърква 5 часа при температура на околната среда и се концентрира при понижено налягане. Остатъкът се разрежда с етер (100 ml), промива се с вода (2 x 25 ml) и солна луга (2 x 25 ml), суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез силикагелна хроматография. Елуиране с дихлорометан води до получаване на терц-бутилов естер на [2-({1-[3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-фенил]-метанова}-аминоокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (1.05 g, 62 %) като бяла смола: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 и 11.80 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.46 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.79 (br s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.36 и 1.33 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -132.9, -143.3 (d, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI+)=562.1.

Етап В: Трифлуорооцетна киселина (3.0 ml, 39 mmol) се добавя при 0°C към разтвор на терц-бутилов естер на [2-({1-[3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-фенил]-метанова}-аминоокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (0,75 g, 1.3 mmol) в дихлорометан (12 ml).

Полученият разтвор се разбърква 2.5 часа при 0°C и се разрежда с етер (50 ml). Добавя се вода (20 ml) и при енергично разбъркване, pH на водния слой се нагласява до pH 8 с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Хетерогенната смес се разбърква 30 минути и утайката се отделя чрез филтруване и промива с вода-етанол (2:1) и ацетон. Твърдото вещество (471 mg) се суши цяла нощ под вакуум и по-нататък се превръща в прах с горещ метанол и се суши при 70°C при понижено налягане за да се получи 3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид (272 mg) като бял прах: m.m. 183 - 185 (разлагане); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H),

7.33 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.9 (app q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.87 (br t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -137.7 (d, $J = 7.6$ Hz), -143.3 (d, $J = 20.2$ Hz). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2 + 0.07 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 44.50/44.61; H, 4.01/3.97; N, 9.01/8.72.

Пример 79

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид, хидрохлоридна сол

Етап А: Разтвор на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина (3.11 g, 7.91 mmol) в тетрахидрофуран (20 ml) се охлажда с -40°C баня и се обработва с N-метилморфолин (0.87 ml, 7.9 mmol). На канки за 5 минути се добавя дифенилфосфин хлорид (2.00 ml, 10.5 mmol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 90 минути, по време на което температурата на охлаждащата баня бавно се повишава до 0°C . Реакционната смес отново се охлажда до -40°C и се добавя терц-бутилов естер на (2-аминоокси-етил)-метил-карбаминова киселина (2.00 g, 10.5 mmol) като разтвор в тетрахидрофуран (6 ml). Допълнително след 10 минути се добавя N-метилморфолин (1.33 ml, 12.1 mmol). Температурата на охлаждащата баня се остава да се повиши до температурата на околната среда за 4 часа и по-нататък реакционната смес се разбърква цяла нощ. Реакционният продукт се разрежда с етил ацетат (40 ml) и се промива с наситен воден разтвор на амониев хлорид (2 x 10 ml). Органичните части се сушат над магнезиев сулфат, концентрират се и се пречистват чрез силикагелна хроматография. Елуиране с 35 % етил ацетат - хексани води до получаване на терц-бутилов естер на [2-(1-[3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-

4-йодо-фениламино)-фенил]-метанова}-аминоокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (3.28 g, 73 % добив) като почти бяла смола: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 и 11.75 (br s, 1H общо), 8.66 (br s, 1H), 7.54 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (br t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (br d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.81 и 2.79 (br s, 3H общо), 1.34 и 1.32 (s, 9H общо); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128.0 (d, $J = 32.9$ Hz), -133.0, -144.2 (d, $J = 17.7$ Hz); MS (APCI-)=564.1.

Етап В: Терц - бутилов естер на [2-(1-[3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-фенил]-метанова}-аминоокси)-етил]-метил-карбаминова киселина (3.28 g, 5.80 mmol) се разтваря в етерен разтвор на солна киселина (20 ml, 1.0 M в диетил етер). Полученият разтвор се разбърква при температура на околната среда в продължение на 48 часа, по време на което се осигурява утаяване на бяло твърдо вещество. Добавят се хексани (20 ml) и реакционната смес допълнително 20 минути се разбърква интензивно.

Реакционната смес се филтрува, и филтърната утайка се раздробява с шпатула. Твърдото вещество се промива с хексани (50 ml) и етер (20 ml) и се суши под вакуум за да се получи свободно изсипващ се, светло кафяво оцветен прах (2.46 g, 85 % добив). Рекристализация от ацетонитрил води до получаване на безцветни игли: m.m. 173 - 176°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.76 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 7.6, 9.2$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 4.05 (t, 4.9 Hz, 2H), 3.11 (br s, 2H), 2.56 (t, $J = 4.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128.2 (t, $J = 10.1$ Hz), -132.5 (d, $J = 20.2$ Hz), -144.0 (d, 20.2 Hz). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{Cl}$: C, 38.31/38.20; H, 3.21/3.10; N, 8.38/8.34; F, 11.36/11.21; Cl, 7.07/7.05.

Пример 80

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-етокси]-бензамид; хидрохлорид

Етап А: Диетилазодикарбоксилат (3.60 mL, 22.9 mmol) се добавя на капки за 30 минути към разтвор съдържащ О-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-етил]-хидроксиламин (3.19 g, 22.3 mmol), получен както в J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 4300), трифенилфосфин (6.05 g, 23.1 mmol), и N-хидроксифталимид (3.65 g, 22.4 mmol). Получената реакционна смес се разбърква при температура на околната среда. След 20 часа, реакционната смес се концентрира и остатъкът се разтваря в 60 mL топъл хлороформ. От охлаждане, се осигурява кристализация на диетил 1,2-хидразин дикарбоксилат. Утайката се филтрува и филтратът се концентрира и по-нататък се разрежда с етер. Добавя се единичен кристал на трифенилфосфин оксид, предизвиква се изобилно утаяване. Получената утайка се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум и хроматографира върху силикагел. Елуиране с хексани-етил ацетат (2 : 1) води до получаване на 2-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-етокси]-изоиндол-1,3-дион (4.05 g, 63 % добив) като безцветно масло: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.73 (m, 4H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.26 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.33 (br s, 1H). MS (APCI+) = 289.0.

Етап В: Дихлорометан (5 mL) се добавя към 2-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-етокси]-изоиндол-1,3-дион (0.46 g, 1.6 mmol) и полученият разтвор се охлажда до 0 °C. Добавя се метилхидразин (0.086 mL, 1.62 mmol) и полученият разтвор се разбърква при температурата на околната среда в продължение на 1 час. Добавя се етер (20 ml) и утайката се филтрува и филтратът се концентрира под вакуум.

Добавя се диметилформамид (5 mL) и получения разтвор се обработва последователно с пентафлуорофенилов естер на 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензоена киселина (0.847 g, 1.51 mmol) и диизопропиламин (0.60 mL, 3.4 mmol). Получената реакционна смес се разбърква цяла нощ, разрежда се с етил ацетат и се промива с вода (4x) и наситена солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Пречистване чрез силикагелна хроматография (хексани-етил ацетат, 1 : 1) води до получаване на 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино-етокси)-бензамид (0.70 g, 83 % добив) като восъчна смола: ^1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.6$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.27 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.90 (br t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, ацетон- d_6) δ -73.1 (t, $J = 10.0$ Hz, 3F), -133.8 (s, 1F), -143.2 (s, 1F). MS (APCI +) = 530.0.

Етап С: Хидрохлоридната сол се получава чрез обработване на разтвор на 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино-етокси)-бензамид (375 mg, 0.708 mmol) в етер (5 mL) с етерен хлороводород (2 mL, 1.0 M в етер) и утаяване чрез добавяне на хексани (50 mL). Полученото твърдо вещество се суши под вакуум при 75 °C цяла нощ за да се получи прах със сламен цвят: ^1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (приблизно q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.4$ Hz, 6.40 Hz, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.17 (br q, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, ацетон- d_6) δ -68.39 (s, 3F), -133.07 (s, 1F), -143.20 (s, 1F). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{IN}_3\text{O}_2 + 0.86 \text{ HCl}$: C, 38.57/38.77; H, 3.21/3.04; N, 7.49/7.19; Cl, 5.44/5.66.

Пример 81

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-N-метил-бензамид

Разтвор на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид (0.460 g, 1.02 mmol) в диметилформамид (10 mL) последователно се обработва с калиев карбонат (0.61 g, 4.4 mmol) и йодометан (0.075 mL, 1.2 mmol). Получената реакционна смес се разбърква 1 час при температура на околната среда, разрежда се с излишък от вода и се екстрахира с етил ацетат. Органичните екстракти се промиват със солна луга, сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират под вакуум. Хроматография върху силикагел води до получаване на бяло твърдо вещество (200 mg). По-нататъшно пречистяване чрез хроматография върху C-18 реверсивна фаза на силикагел (30 % вода-ацетонитрил) води до получаване на 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-N-метил-бензамид (139 mg, 29 % добив) като бяла смола: ^1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 2H), 3.85 (br m, OH), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H); ^{19}F -NMR (376 MHz, ацетон- d_6) δ -109.8 (dd, J = 10.1, 7.6 Hz); MS (APCI +) = 465.0.

Пример 82

2-({1-[3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-фенил]-метанов}-аминоокси)-етилов естер на оцетна киселина

При 0 °C към разтвор на 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид (0.25 g, 0.536 mmol) в THF (10.72

mL) се добавя триетиламин (0.113 mL, 0.804 mmol). След 5 минути към студения разтвор се добавя ацетил хлорид (0.039 mL, 0.536 mmol), което незабавно води до получаване на утайка. След разбъркване в продължение на 50 минути при температура между 0-5 °C, реакционната смес се разпределя между вода (20 mL) и етил ацетат (20 mL). Водният слой се екстрахира с етил ацетат (20 mL). Органичните слоеве се събират и сушат над безводен магнезиев сулфат. Получената смес се филтрува и утайката върху филтъра се промива напълно с етил ацетат. Филтратът се концентрира под вакуум за да се получи жълто масло (0.1755 g). Суровото масло се хроматографира като се използва градиент на хексани и етил ацетат. Фракциите се събират и разтворителят се отделя под вакуум за да се получи твърдо вещество. Твърдото вещество рекристализира в смес от хексани/ацетон за да се получат 0.0221 g (8 %) твърдо вещество; ^1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 10.15 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.88 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.55, 5.86$ Hz, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.81 (br s, 3H). ^{19}F NMR (375 MHz, ацетон- d_6) δ -139.52 (br t, 1F), -146.62 (br q, 1F), -153.43 (br s, 1F). Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 42.54/40.87; H, 3.17/2.98; N, 5.51/5.17.

Пример 83

[3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-фенил]-(4-хидроксизоксазолидин-2-ил)-метанол

Към разбъркващ се разтвор на пентафлуорофенилов естер на 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина (171 mg, 0.306 mmol) и 4-хидрокситетрахидроизоксазол-2-ов хлорид (BIONET,

58 mg, 0.46 mmol) в диметилформамид (2 ml) се добавя 4-метилморфолин (0.1 ml, 0.91 mmol). Получената реакционна смес се разбърква при температура на околната среда в продължение на 3 часа. Добавя се етил ацетат (50 ml), сместа се промива с вода (3 x 10 ml) и наситен разтвор на солна луга (10 ml). Екстрактите се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират под вакуум. Хроматография (10 % метанол-дихлорометан) води до получаване на светлокафяво-оцветено масло което се втвърдява от престояване. Рекристализация от ацетон-етер води до получаване на [3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-фенил]-(4-хидроксизоксазолидин-2-ил)-метанон (61 mg, 43 % добив) като бял прах: m.m. 122-124 °C; ^1H NMR (400 MHz, ацетон- d_6) δ 7.97 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.6, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.68 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 4.2 Hz, OH), 3.98 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 11.8, 0.9 Hz, 1H). ^{19}F -NMR (376 MHz, ацетон- d_6) δ -30.5, -135.4, -144.4. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41.40/41.52; H, 2.61/2.53; N, 6.03/6.05.

Пример 84

5-бромо-N-(2,3-дихидроксипропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуорофениламино)-бензамид

Разтвор на 5-бромо-N-(2,3-дихидроксипропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (0.240 g, 0.429 mmol) и триетиламин (0.2 g, 1.98 mmol) в тетрахидрофуран (16 ml) се хидрогенира над раней-никел (0.12 g, предварително промит с тетрахидрофуран) при 10 psig при стайна температура общо за 7 часа. Катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум. Получената утайка се разпределя между

етил ацетат и вода. Органичните части се промиват двукратно с вода, двукратно с наситена солна луга, събират се, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум.

Извършва се HPLC пречиствяване като се използва YMC 30x100mm 5 μ (C18) колона в 0-100 % ацетонитрил (3.0 % n-пропанол)/100-0 % вода (3.0 % n-пропанол) при 30 mL/min. Желаните фракции се събират, концентрират се и се сушат във вакуумна пещ цяла нощ при 50 °C за да се получи 5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-бензамид като бяло твърдо вещество (0.054 g, 30 %): m.m. 143.5-144.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 9.8 Hz), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.3 (2H, пог HDO); MS (APCI +) = 435.0/437.0.

Пример 85

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-бензамид

Разтвор на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид (0.260 g, 0.539 mmol) и триетиламин (2.0 mL, 14.3 mmol) в тетрахидрофуран (14 mL) се хидрогенира над раней-никел (0.2 g, влажен) при 50 psig при стайна температура за 20 часа.

Катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум. Получената утайка се разпределя между етил ацетат и вода. Органичните части се промиват двукратно с наситен разтвор на натриев бикарбонат, двукратно с вода, събират се, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Извършва се HPLC пречиствяване като се използва YMC 30x100mm 5 μ (C18) колона в 0-100 % ацетонитрил (3.0 % n-

пропанол)/100-0 % вода (3.0 % n-пропанол) при 30 mL/min. Желаните фракции се събират и концентрират. Полученият остатък се екстрахира с етил ацетат/вода. Органичните слоеве се промиват с наситен разтвор на NaCl, събират се и се сушат под вакуум, за да се получи N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-бензамид като бяло твърдо вещество (0.061 g, 31 %): m.p. 113-115 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.84-6.93 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.57-4.58 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.3 (2H, под HDO); MS (APCI +) = 357.1. Аналитично изчислено/намерено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53.94/53.97; H, 4.24/4.37; N, 7.86/7.83.

Примери 86-97

Примери 86 до 97 са извършени като са използвани комбинирани синтетични методи, както е описано по-долу, чрез комбиниране на съответния алкоксиамин и пентафлуорофенилов естер, получен както е описано по-горе. Обща процедура:

Етап А: Редица от 2-грахмени ампули се зарежда с подходящия пентафлуорофенилов естер гуариламин (0.12 mmol) като твърдо вещество и се разрежда с 2 mL N,N-диметилформамид. Като се използва дозаторно устройство за насипен материал, всяка реакция се зарежда с 0.2 грама морфолинова смола върху полимерен носител (търговски достъпна от Novabiochem или получена по метода на Booth и Hodges: J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4842). Разтворите се получават от хидроксиламинови ацетониди в N,N-диметилформамид (0.8 M, 1.6 mL) и се дозират (0.1 mmol, 0.2 mL) в съответната реакционна ампула. Реакционните продукти се запечатват с капаци с тефлоново покритие и се оставят да се

разклащат в орбитален вибратор в продължение на 5 дни при температура на околната среда. 14 реакции се зареждат с 0.2 грама трис(2-аминоетил)амин върху полимерен носител [Novabiochem; виж също Booth, R. J., Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4842], 0.1 грама метилизоцианат върху полимерен носител [Novabiochem; виж също Booth, R. J., Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4842], и 1 mL дихлорометан. Изследваните реакционни съдове се оставят да се разклащат допълнително 6 часа при температура на околната среда. Реакционните продукти се филтруват през филтър Specdisk 3A и се промиват с 6 mL 10 % разтвор на метанол/дихлорометан и се концентрират през азотен поток.

Етап В: Получените ацетонидни бензамиди се зареждат с 2 mL метанол, 0.05 mL дейонизирана вода, приблизително 2 милиграма р-толуенсулфонова киселина, и 0.1 грам глицеролна смола. Реакционните продукти се запечатват с капаци с тефлоново покритие и се оставят да се разклащат в продължение на 17 часа. Реакционните продукти се филтруват през филтър Specdisk 3A и се промиват с 6 mL 50 % метанол в дихлорометан и се концентрират през азотен поток. Пречистване се извършва на всички проби като се използва SQ1600 Combi-Flash колона, която се елуира с ацетонитрил/вода (0.05% трифлуорооцетна киселина). Извършва се LC/MS като се използва CPI 120SE C18 колона (4.6 x 50 μ m) като се елуира с ацетонитрил/вода (0.05 % трифлуорооцетна киселина).

Пример No.	Съединение	Формула	Точна маса Намерено
86	2-(2-хлоро-4-йодо фениламино)-N-(2,3- дихидрокси-пропокси)-3,4- дифлуоро-бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_4$	499 (APCI+)
87	2-(2-хлоро-4-йодо фениламино)-N-(2,3- дихидрокси-пропокси)-3,4,5- трифлуоро-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_4$	517 (APCI+)
88	5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо фениламино)-N-(2,3- дихидрокси-пропокси)-3,4- дифлуоро-бензамид	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_4$	577/579 (APCI+)
89	N-(2,3-дихидрокси-пропокси)- 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2- метил-фениламино)- бензамид	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_4$	479 (APCI+)
90	N-(2,3-дихидрокси-пропокси)- 3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2- метил-фениламино)- бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_4$	495 (APCI+)
91	5-бромо-N-(2,3-дихидрокси- пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4- йодо-2-метил-фениламино)- бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_4$	557/559 (APCI+)
92	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-N-3,4- дихидрокси-бутокси)-3,4-	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_4$	513 (APCI+)

	дифлуоро-бензамид		
93	2-(2-хлоро-4-його- фениламино)-N-3,4- дихидрокси-бутоксид)-3,4,5- трифлуоро-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_4$	531 (APCI+)
94	5-бромо-2-(2-хлоро-4-його- фениламино)-N-3,4- дихидрокси-бутоксид)-3,4- дифлуоро-бензамид	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_4$	591/593 (APCI+)
95	N-(3,4-дихидрокси-бутоксид)-3,4- дифлуоро-2-(4-його-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_4$	493 (APCI+)
96	N-(3,4-дихидрокси-бутоксид)- 3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2- метил-фениламино)- бензамид	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_4$	511 (APCI+)
97	5-бромо-N-(3,4-дихидрокси- бутоксид)-3,4-дифлуоро-2-(4-його- метил-фениламино)- бензамид	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_4$	571/573 (APCI+)

Примери 98-235

Примери 98 - 235 са извършени като са използвани комбинирани синтетични методи, както е описано по-долу, чрез комбиниране на съответния алкоксиамин и пентафлуорофенилов естер, получен както е описано по-горе. Обща процедура: всяка от 2-грахмените ампули се зарежда с 100-110 mg морфолин върху полимерен носител (3.55 mmol N/g) като се използва дозаторно устройство за насипна смола. [Морфолинометиловата смола върху полимерен носител е търговски достъпна (Novabiochem) или може да

бъде получена по метода на Booth и Hodges: J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4842]. Подходящите ампули се обработват последователно с 0.08 М основен разтвор на алкоксиамина в DMF (0.6 mL, 0.048 mmol) и 0.12 М основен разтвор на пентафлуорофениловия естер в DMF (0.48 mL, 0.0576 mmol, 1.2 екв.). Ампулите се запечатват с капаци облицовани с тефлон и се разбъркват в орбитален вибратор при температура на околната среда. След 48 часа, реакционните смеси се обработват с трис(2-аминоетил)амин върху полимерен носител (100 mg, 4.28 mmol/g) [Novabiochem; Виж също Booth, R. J., Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4842] и дихлорометан (1.0 mL). Ампулите се затварят отново и се разклащат допълнително 6 часа. Твърдите вещества се отделят чрез филтруване през филтър Specdisk 3A и се промиват с 10 % разтвор метанол - дихлорометан (3 x 2 mL). Филтратите се концентрират под азотен поток и се пречистват чрез HPLC като се използва SQ1600 Combiflash колона, като се елуира с ацетонитрил/вода (0.05% трифлуорооцетна киселина). Извършва се LC/MS като се използва CPI 120SE C18 колона (0.0046 x 50 mm) като се елуира с ацетонитрил/вода (0.05 % трифлуорооцетна киселина).

Пример No.	Съединение	Формула	Точна маса (APCI+)
98	5-бромо-2-(2-хлоро-4- йодо-фениламино)-3,4- дифлуоро-N-(3-хидрокси- пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	561/563(M+1)
99	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(3-хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	483(M+1)
100	3,4,5-трифлуоро-N-(3- хидрокси-пропокси)-2-(4- йодо-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481(M+1)
101	2-(2-хлоро-4-йодо фениламино)-3,4,5- трифлуоро-N-(3-хидрокси- пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	501(M+1)
102	5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3- хидрокси-пропокси)-2-(4- йодо-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	541/543(M+1)
103	3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси- пропокси)-2-(4-йодо-2- метил-фениламино)- бензамид	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	463(M+1)
104	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-бутокси)- бензамид	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496.9(M+1)

105	2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	514.9(M+1)
106	3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_3$	494.9(M+1)
107	5-бromo-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$	574.8/576.8 (M+1)
108	5-бromo-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_3$	554.9/556.9 (M+1)
109	3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$	476.9 (M+1)
110	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}Cl_2F_2IN_2O_3$	530.8 (M+1)
111	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_3$	510.9 (M+1)
112	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481.1 (M+1)

113	5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	559.0/561.0 (M+1)
114	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	515.1 (M+1)
115	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481.1 (M+1)
116	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407.4 (M+1)
117	2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_3$	373.5 (M+1)
118	2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_3$	433.3/435.3 (M+1)
119	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496.9 (M+1)
120	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482.9 (M+1)

	етокси)-бензамид		
121	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4,5- трифлуоро-N-(2-гидрокси-1- метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500.9 (M+1)
122	3,4,5-трифлуоро-N-(2- гидрокси-1-метил-етокси)- 2-(4-йодо-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480.9 (M+1)
123	5-бromo-2-(2-хлоро-4- йодо-фениламино)-3,4- дифлуоро-N-(2-гидрокси-1- метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560.8/562.8 (M+1)
124	5-бromo-3,4-дифлуоро-N-(2- гидрокси-1-метил-етокси)- 2-(4-йодо-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540.8/542.8 (M+1)
125	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-гидрокси-1-метил- етокси)-бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_3N_2O_3$	375.0 (M+1)
126	3,4-дифлуоро-N-(2-гидрокси- 1-метил-етокси)-2-(4-йодо- 2-метил-фениламино- бензамид	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462.9 (M+1)
127	5-хлоро-2-(2-хлоро-4- йодо-фениламино)-3,4- дифлуоро-N-(2-гидрокси-1- метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516.8 (M+1)
128	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466.9

	йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид		(M+1)
129	5-бром-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}BrF_3IN_2O_3$	545.0/547.0 (M+1)
130	5-хлор-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500.9 (M+1)
131	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466.9 (M+1)
132	5-хлор-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_4IN_2O_3$	393.4 (M+1)
133	2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{14}F_4IN_2O_3$	359.4 (M+1)
134	2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482.9 (M+1)
135	2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-метокси-	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500.9 (M+1)

	етокси)-бензамид		
136	3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462.9 (M+1)
137	5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540.8/542.8 (M+1)
138	3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480.9 (M+1)
139	5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560.8/562.8 (M+1)
140	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516.8 (M+1)
141	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496.9 (M+1)
142	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	501.1 (M+1)
143	2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-	$C_{20}H_{21}ClF_2IN_3O_4$	568.0 (M+1)

144	N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид 5-бром-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{20}BrClF_2IN_3O_4$ 645.9/647.9 (M+1)
145	2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{20}ClF_3IN_3O_4$ 585.9 (M+1)
146	3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$ 566.0 (M+1)
147	5-бром-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{21}H_{23}BrF_2IN_3O_4$ 625.9/627.9 (M+1)
148	3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{21}H_{24}F_2IN_3O_4$ 548.0 (M+1)
149	5-хлор-2-(2-хлор-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-	$C_{20}H_{20}Cl_2F_2IN_3O_4$ 601.9 (M+1)

	бензамид		
150	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{21}H_{23}ClF_2IN_3O_4$	582.0 (M+1)
151	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_4$	551.9 (M+1)
152	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{20}ClF_3IN_3O_4$	585.8 (M+1)
153	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_4$	551.9 (M+1)
154	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_4$	478.4 (M+1)
155	2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид	$C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_4$	460.0 (M+1)
156	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482.9 (M+1)

157	3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480.9 (M+1)
158	5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560.8/562.8 (M+1)
159	5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540.8/542.8 (M+1)
160	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500.8 (M+1)
161	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516.8 (M+1)
162	3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462.9 (M+1)
163	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496.9 (M+1)
164	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466.9 (M+1)

	хидрокси-пропокси)- бензамид		
165	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2- флуоро-4-йодо-фениламино)- N-(2-хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500.8 (M+1)
166	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_3$	393.1 (M+1)
167	2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{14}F_4N_2O_3$	359.4 (M+1)
168	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{14}ClF_3N_2O_3$	375.1 (M+1)
169	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4- йодо-фениламино)-N-(2- хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466.9 (M+1)
170	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4,5- трифлуоро-N-(2-хидрокси-2- метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	514.9 (M+1)
171	3,4,5-трифлуоро-N-(2- хидрокси-2-метил-пропокси)- 2-(4-йодо-2-метил- фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_3$	494.9 (M+1)

172	5-бром-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_3$	554.9/556.9 (M+1)
173	5-бром-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$	574.8/576.8 (M+1)
174	3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$	477.0 (M+1)
175	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}Cl_2F_2IN_2O_3$	530.9 (M+1)
176	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_3$	510.9 (M+1)
177	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481.1 (M+1)
178	5-бром-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	559.0/561.0 (M+1)
179	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	515.1 (M+1)

	N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид		
180	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407.4 (M+1)
181	2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_3$	373.5 (M+1)
182	2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_3$	433.3/435.3 (M+1)
183	хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{18}ClF_2IN_2O_4$	575.0 (M+1)
184	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	592.9 (M+1)
185	3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{23}H_{20}F_3IN_2O_4$	573.0 (M+1)
186	5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-	$C_{22}H_{17}BrClF_2INO_4$	652.8/654.8 (M+1)

	дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид		
187	5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{23}H_{20}BrF_2IN_2O_4$	632.9/634.9 (M+1)
188	3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{23}H_{21}F_2IN_2O_4$	555.0 (M+1)
189	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{17}Cl_2F_2IN_2O_4$	608.9 (M+1)
190	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{23}H_{20}ClF_2IN_2O_4$	588.9 (M+1)
191	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{18}F_3IN_2O_4$	558.9 (M+1)
192	5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	592.8 (M+1)

193	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{18}F_3IN_2O_4$	558.9 (M+1)
194	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{17}ClF_4N_2O_4$	485.4 (M+1)
195	2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{18}F_4N_2O_4$	451.5 (M+1)
196	2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид	$C_{22}H_{18}ClF_3N_2O_4$	467.0 (M+1)
197	3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{19}H_{21}F_2IN_2O_3$	491.0 (M+1)
198	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид	$C_{18}H_{17}ClF_3IN_2O_3$	528.9 (M+1)
199	3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{19}H_{20}F_3IN_2O_3$	508.9 (M+1)

200	5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид	$C_{18}H_{17}Cl_2F_2IN_2O_3$	544.9 (M+1)
201	5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид	$C_{19}H_{20}ClF_2IN_2O_3$	524.9 (M+1)
202	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_3$	495.1 (M+1)
203	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид	$C_{18}H_{17}ClF_4N_2O_3$	421.4 (M+1)
204	3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид	$C_{19}H_{21}F_2IN_2O_4$	507 (M+1)
205	3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид	$C_{19}H_{20}F_3IN_2O_4$	525 (M+1)
206	5-бром-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-	$C_{19}H_{20}BrF_2IN_2O_4$	585/587 (M+1)

	бензамид		
207	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-[2-(2-метокси-етокси)- етокси]-бензамид	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_4$	527 (M+1)
208	2-(2-хлоро-4-йодо- фениламино)-3,4,5- трифлуоро-N-[2-(2-метокси- етокси)-етокси]-бензамид	$C_{18}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	545 (M+1)
209	5-бромо-2-(2-хлоро-4- йодо-фениламино)-3,4- дифлуоро-N-[2-(2-метокси- етокси)-етокси]-бензамид	$C_{18}H_{17}BrClF_2IN_2O_4$	605/607 (M+1)
210	3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро- 4-йодо-фениламино)-N- (3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси- пропокси)-бензамид	$C_{16}H_{10}F_7IN_2O_3$	539.1 (M+1)
211	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(3,3,3-трифлуоро-2- хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{10}ClF_7N_2O_3$	447.4 (M+1)
212	2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(3,3,3-трифлуоро-2- хидрокси-пропокси)- бензамид	$C_{16}H_{11}F_7N_2O_3$	413.4 (M+1)
213	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(3,3,3-трифлуоро-2-	$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O_3$	429.0 (M+1)

	хидрокси-пропокси)- бензамид		
214	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{15}ClF_4N_2O_3$	419.4 (M+1)
215	2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}F_4N_2O_3$	385.4 (M+1)
216	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401.0 (M+1)
217	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4- йодо-фениламино)-N-(2- хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	492.9 (M+1)
218	3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4- йодо-фениламино)-N-(1- хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	493.5 (M+1)
219	3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро- 4-йодо-фениламино)-N-(1- хидроксиметил-	$C_{18}H_{15}F_4IN_2O_3$	511.1 (M+1)

	циклопропилметокси)- бензамид		
220	5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2- флуоро-4-йодо-фениламино)- N-(1-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	571.0/573.0 (M+1)
221	4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4- йодо-фениламино)-N-(1- хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	493.1 (M+1)
222	2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(1-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}F_4N_2O_3$	385.4 (M+1)
223	2-(4-бромо-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(1-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}BrF_3N_2O_3$	445.3/447.3 (M+1)
224	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(1-хидроксиметил- циклопропилметокси)- бензамид	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401.4 (M+1)
225	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(1-хидроксиметил-	$C_{18}H_{15}ClF_4N_2O_3$	419.1 (M+1)

	циклопропилметокси)- бензамид		
226	2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-3-метокси- пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_4$	389.4 (M+1)
227	5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-3-метокси- пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_4$	423.4 (M+1)
228	2-(4-бромо-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-3-метокси- пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_4$	449.3/451.3 (M+1)
229	2-(4-хлоро-2-флуоро- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-хидрокси-3-метокси- пропокси)-бензамид	$C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_4$	405.4 (M+1)
230	3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2- метил-фениламино)-N-(2- фениламино-етокси)- бензамид	$C_{22}H_{19}F_3IN_3O_2$	542.0 (M+1)
231	5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4- його-2-метил- фениламино)-N-(2- фениламино-етокси)- бензамид	$C_{22}H_{19}BrF_2IN_3O_2$	574.0/576.0 (M+1)
232	2-(2-хлоро-4-його- фениламино)-3,4-дифлуоро- N-(2-фениламино-етокси)-	$C_{21}H_{17}ClF_2IN_3O_2$	544.0 (M+1)

	бензамид		
233	2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид	$C_{21}H_{16}ClF_3IN_3O_2$	562.0 (M+1)
234	3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид	$C_{22}H_{20}F_2IN_3O_2$	524.0 (M+1)
235	5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид	$C_{21}H_{16}BrClF_2IN_3O_2$	622.0/624.0 (M+1)

Пример 236

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид

Етап А: N-Вос-О-бензил-L-серин (8.86 g, 30.0 mmol) се разтваря в тетрахидрофуран (94 mL) и полученият разтвор се охлажда с °C ледена баня. Добавя се на един път метил йодид (15.0 mL, 241 mmol). След 5 минути, се добавя натриев хидрид (60 % дисперсия в минерално масло, 3.6 g, 90 mmol) на три части в продължение на 10 минути. Получената реакционна смес се разбърква под азот в продължение на 76 часа като температурата на охлаждащата баня се поддържа 0 °C. Реакционната смес се разрежда със студен (0-5 °C) етил ацетат (150 mL) и се добавя вода (1.5 mL) на капки за 10 минути. Температурата на охлаждащата баня се оставя бавно да се повиши до температурата на околната среда през ноща. Реакционната смес се концентрира до вискозно масло във въртящ се изпарител без загряване. Остатъкът се разпределя между етер

(100 ml) и вода (300 ml). Етерният слой по-нататък се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (150 mL). Събраните водни части се подкисляват до pH 3 като се използва лимонена киселина (2 M) и се екстрахират с етил ацетат (3 x 150 mL). Събраните екстракти се промиват с вода (2 x 150 mL) и 5 % воден разтвор на натриев тиосулфат (150 mL), сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират във въртящ се изпарител (без загряване) за да се получи (S)-3-бензилокси-2-(терц-бутоксикарбонил-метил-амино)-пропионова киселина като вискозно, безцветно масло (8.98 g).

Етап В: Киселината получена в етап А (8.95 g, 28.9 mmol) се разтваря в метанол (50 mL) и дихлорометан (50 mL). Полученият разтвор се охлажда до 0 °C. Добавя се на капки за 1 час триметилсилилдиазометан (2.0 M в хексан, 26 mL) и получената реакционна смес се разбърква допълнително един час при 0 °C. Добавя се допълнителна порция триметилсилилдиазометан (2.0 M в хексан, 3 mL) и реакционния продукт се разбърква допълнително 30 минути при 0 °C. Реакционната смес се концентрира под вакуум, като се внимава разтвора да не се загрява над 20 °C. Остатъчната течност се разтваря в тетрахидрофуран-метанол (3 : 1, 200 mL) и полученият разтвор се охлажда до 0 °C. Добавя се на капки за 30 минути разтвор на литиев борохидрид (2.0 M в тетрахидрофуран, 20 mL). Реакционната смес се разбърква допълнително 1 час при 0 °C и 1 час при температура на околната среда. Добавя се допълнителна порция от разтвор на литиев борохидрид (20 mL) и реакционната смес се разбърква цяла нощ. Предпазливо се добавя вода (30 mL) при енергично разбъркване. След като спадне отделянето на газ се добавя 50 % воден разтвор на натриев хидроксид (1 mL) и разбъркването продължава 20 минути. Реакционната смес се концентрира под вакуум до около 1/4 от обема и се разрежда с етил ацетат (300 mL) и се промива с вода

(50 mL), наситен воден разтвор на амониев хлорид (50 mL) и наситена солна луга (50 mL). Екстрактите се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират под вакуум. Хроматография на остатъчното масло (40 % етил ацетат в хексани) върху силикагел осигурява продукта терц-бутилов естер на ((R)-1-бензилоксиметил-2-хидрокси-етил)-метил-карбаминова киселина (6.02 g, 68 % от N-Вос-О-бензил серин) като безцветно масло: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.55 (ABквартет, $J = 8.0$ Hz, $\Delta\nu = 16.4$ Hz, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.85-3.55 (cm, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); $[\alpha]_D = +77$ (метанол, $c = 1$ mg/mL); MS (APCI +) 296.2 ($M + 1$, 10 %), 222.1 ($M + 1 - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 60 %), 196.1 ($M + 1 - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 100 %).

Етап C,D: Съгласно процедурата на получаване 74, терц-бутилов естер на ((R)-1-бензилоксиметил-2-хидрокси-етил)-метил-карбаминова киселина може да бъде превърнат в терц-бутилов естер на ((S)-2-аминоокси-1-бензилоксиметил-етил)-метил-карбаминова киселина.

Етап E: Терц-бутилов естер на [(S)-1-бензилоксиметил-2-({1-[3,4-дифлуоро-2-флуоро-4-йодо-фениламино)-фенил]-метанова}-аминоокси)-етил]-метил-карбаминова киселина може да бъде получен от терц-бутилов естер на ((S)-2-аминоокси-1-бензилоксиметил-етил)-метил-карбаминова киселина и 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по процедурата на пример 80, етап A.

Етап F: Обработване на продукта от етап E с йодотриметилсилан последвано от обработване с воден разтвор на солна киселина осигурява 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид, който може да бъде изолиран като фармацевтично приемлива сол.

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид

Етап А: Обработване на терц-бутилов естер на ((R)-1-бензилоксиметил-2-хидрокси-етил)-метил-карбаминова киселина с терц-бутилдиметилсилил хлорид и имидазол в диметилформамид води до получаване на терц-бутилов естер на [(S)-1-бензилоксиметил-2-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-етил]-метил-карбаминова киселина.

Етап В: Излагане на съединението получено в етап А на водородна атмосфера под налягане в присъствието на паладий върху активиран дървен въглен осигурява терц-бутилов естер на [(S)-2-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-1-хидроксиметил-етил]-метил-карбаминова киселина.

Етап C,D: Съединението от етап В може да бъде превърнато в терц-бутилов естер на [(S)-1-аминооксиметил-2-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-етил]-метил-карбаминова киселина по общата процедура на получаване 74.

Етап Е: Терц-бутилов естер на [(S)-2-(терц-бутил-диметил-силанилокси)-1-(1-[3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-фенил]-метанова)-аминооксиметил]-етил]-метил-карбаминова киселина може да бъде получен по процедурата на пример 80, етап А.

Етап F: Обработване на продукта от етап Е с йодотриметилсилан последвано от обработване с тетрабутиламониев флуорид осигурява 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид, който може да бъде изолиран като фармацевтично приемлива сол.

Пример 238

(S)- и (R)-5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид

(S)- и (R)-5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид могат да бъдат получени от 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина съответно по аналогия на примери 236 и 237.

Пример 239

(S)- и (R)-5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид .

(S)- и (R)-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид могат да бъдат получени от 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-бензоена киселина съответно по аналогия на примери 236 и 237.

Пример 240

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метиламино-пропокси)-бензамид

Етап А: N-(терц-бутоксикарбонил)-N-метил-2,3-епоксипропиламин (достъпен от литературната процедура: Edwards, M. L.; Snyder, R. D.; Stemerick, D. M. J. Med. Chem. 1991, 34, 2414) може да бъде превърнат в терц-бутилов естер на (3-аминоокси-2-хидрокси-пропил)-метил-карбаминова киселина по общата процедура на пример 56.

Етап В, С : 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метиламино-пропокси)-бензамид може да бъде получен от терц-бутилов естер на (3-аминоокси-2-хидрокси-пропил)-метил-карбаминова киселина и 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензоена киселина по общата процедура на пример 236, етапи Е и F.

Пример 241

Клетъчен анализ за измерване на МЕК инхибиране.

Оценяването на съединенията като MEK инхибитори се извършва чрез анализ при който се измерва тяхната способност да инхибират фосфорилирането на MAP киназа (ERK) в карциномни клетки на миши колон 26 (C26). Тъй като ERK1 и ERK2 представляват само известните субстрати за MEK, измерване на инхибирането на ERK фосфорилиране в клетки осигурява директно показване на клетъчно MEK инхибиране чрез съединенията от изобретението. На кратко, анализът включва обработване на експоненциално израстващи C26 клетки с различни концентрации от изследваното съединение (или експонентен контрол) в продължение на един час при 37 °C. След това клетките се промиват за да се освободят от съединението/експонента и се лизират в разтвор съдържащ 70 mM NaCl, 50 mM глицерол фосфат, 10 mM HEPES, pH 7.4, 1 % Тритон X-100, 1 mM Na_3VO_4 , 100 μM PMSF, 10 μM леупетин и 10 μM пепстатин. След това супернатантите се подлагат на гелна електрофореза и Western blotting като се използва първично антитяло разпознаващо двойно фосфорилирани ERK1 и ERK2. За да се оценят напълно MAPK нивата, петната след това “се изваждат” и се пробват повторно със смес от поликлонални антитела 1 : 1 разпознаващи нефосфорилирани ERK1 и ERK2.

Данните за инхибирането получено чрез горния протокол са разкрити в таблица 1. Ако се изследват няколко концентрации от инхибитора, стойностите IC_{50} (концентрацията която дава 50 % инхибиране) се определят графично от кривата за отговора на дозата за % на инхибиране. Иначе, процентът на инхибирането и измерените концентрации са съобщени.

Таблица 8. Клетъчно инхибиране на ERK фосфорилиране чрез съединения от изобретението

Съединение от пример No.	IC ₅₀ (μM)	% инхибиране @ 0.1 (μM)	% инхибиране @ 1 (μM)	% инхибиране @ 10 (μM)
1	0.008			
2	0.003			
3	0.004			
4	0.002			
5	0.003			
6	0.005			
7	0.005			
8	0.0003			
9	0.00007			
10	0.0003			
11	0.002			
12	0.022			
13	0.002			
14	0.002			
15	0.001			
16	0.02			
17	0.045			
18	0.002			
19	0.001			
20	0.003			
21	0.0018			
22	0.0077			
23	0.032			
24	0.026			
25	0.052			

26	0.24
27	0.12
28	0.12
29	0.047
30	0.13
32	0.0044
33	0.005
34	0.001
35	0.006
36	0.053
37	0.03
38	>1.00
39	0.0004
40	0.0014
41	0.00073
42	0.0027
43	0.0018
44	0.003
45	0.019
46	0.582
47	0.001
48	0.0016
49	0.00033
50	0.00083
51	0.0038
52	0.0078
53	0.0012
54	0.0012
55	0.0045

58	0.06
61	0.15
62	0.018
63	0.047
64	0.013
65	0.014
66	0.002
67	0.006
68	0.024
69	0.06
70	0.2
71	0.12
72	0.019
73	0.08
74	0.018
75	0.042
76	0.006
77	0.24
78	0.23
79	0.02
80	0.49
81	0.134
82	>1
83	0.041
85	0.054
86	0.019
87	0.025
88	0.11
89	0.012

90	0.04			
91		89.4	98.9	
92		51.8	92.4	
93		4	79.1	
94	0.28			
95	0.19			
96		35	87.1	
97		30.1	91.9	
98	0.011			
99	0.018			
100	0.058			
101	0.225			
102	0.275			
103	0.487			
104	0.024			
105		3.3	71.3	
106		13.2	81.6	
107	0.076			
108		74	94.6	
109	0.038			
111		78	93.4	
112		95.2	95.5	
113		89.9	94.6	
114		90.5	97.3	
115		94.8	98.5	
116			62.8	75.8
117		0	66.7	86.9
118		74.6	95.6	
119		87.4	97.9	
120	0.014			

121		46.9	85.5	
122		49.6	87.3	
123	0.021			
124		78	96.9	
125		9.1	89	
126	0.026			
127	0.025			
128	0.009			
129		100	100	
130	0.004			
131		78.7	91.3	
132			45.7	80.6
133		0	26.4	
134	0.37			
135		0	41.4	
136	0.25			
137	0.1			
138		0	19.6	
139	0.36			
140	0.45			
141		38	92.7	
142		31	91.4	
143	0.6			
145	0.1			
146		0	40.5	
147	0.1			
148	0.23			
149	0.17			
150		49	99.9	
151	0.041			

152		59.2	90.3	
153		13.9	89.5	
154			8.9	51
155		0	30.9	
156	0.011			
157		50.7	91.5	
159		88.4	100	
160		71.9	96.8	
161	0.015			
162	0.00785			
163		88.9	95.1	
164	0.003			
165	0.004			
166		0	31.9	88.7
167			80.5	89.2
168		48.8	89.5	
169	0.014			
170		19	85.7	
171		35.6	94.6	
172		41.9	92.9	
173	0.3			
174	0.1			
175	0.18			
176		14.1	87.7	
177		91.6	95.7	
178		61.8	94.9	
179		90.4	99.3	
180			34	58.6
181			0	65.1
182		13.1	81.9	

183	0.053			
184		16.1	82.5	
185		6.2	71.9	
186	0.034			
187		13.8	83.3	
188	0.044			
190		51.5	94.6	
191	0.006			
192	0.007			
193	0.01			
194		0	0	
195			26.7	82.6
196		10.2	82.8	
197	0.051			
198		0	43.5	
199	0.1			
200	0.3			
201	0.1			
202		59.7	94.6	
203			0	37.4
206	0.14			
207	0.212			
208	1.029			
210		79.7	99.2	
211			35	71.9
212			20.1	85.1
213		6.2	78.7	
214			15.4	38.2
215			11.7	84.8
216		41.2	87.6	

217	26.9	93.1	
218	87	96.9	
219	65.3	96.2	
220	35.4	88.8	
221	46	92.4	
222		9.6	55.6
223	5.2	56.7	
224	0	18.1	
225	0	8.7	36.9
226		41.5	84.1
227		24.2	63
228	48.6	92.4	
229	9.8	76.5	
230	0.051		
231	0.067		
232	0.022		
233	0.033		
234	0.054		
235	0.062		

Пример 242

Модел на carrageenan-индуциран оток на меката част на ходилото на плъх.

Мъжки, развъждани на открито, плъхове Wistar (135-150 g, Charles River Labs) се дозират орално с 10 ml/kg бехикулум или изследвано съединение един час преди прилагане на озвучена суспензия на carrageenan (1 mg/0.1 ml физиологичен разтвор). Carrageenan се инжектира в субплантарната област на дясната задна лапа. Обемът на лапата се определя чрез живачна плетизмография незабавно след инжектиране и отново пет часа след инжектиране на carrageenan.

Определя се процентното инхибиране на отока и чрез линейна регресия се изчислява ID₄₀. Разлики в подуването сравнени с контролни животни се оценяват 1 път чрез ANOVA, последвана от теста на Dunnett.

Пример 243

Колаген-индуциран артрит в мишка

Виг II колаген-индуциран артрит (CIA) в мишка е експериментален модел на артрит който има определен брой патологични, имунологични, и генетични особености, обикновено като ревматоидния артрит. Заболяването се индуцира чрез имунизация на DBA/1 мишка с 100 µg колаген виг II, който е най-важният компонент от хрущяла на ставата, доставен интрадермално с пълноценното помощно средство на Freund. Възприемчивостта на заболяването се регулира чрез мястото на гена от клас II МНС, което е аналогично на свързването на ревматоидния артрит с HLA-DR4.

Прогресивен и възпалителен артрит се развива в болшинството от имунизирани мишки, характеризирани чрез увеличението на ширината на лапата до 100 %. Изследваното съединение се прилага спрямо мишки в редица количества, такива като 20, 60, 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ген. Продължителността на изследването може да бъде няколко седмици до няколко месеца, като 40, 60 или 80 дни. Индексът на клинично рифеловане се използва за да се оцени развитието на заболяването от зачервяване и оток (етап 1), деформация на ставата (етап 2), до анкилоза на ставата (етап 3). Заболяването е променливо с това, че може да засегне една или всички лапи на животното, като е възможно да се получи обща сума на граскотини 12 за всяка

мишка. Хистопатологията на артритна става показва синовит, образуване на повърхностно потъмняване на роговицата, и ерозия на хрущяла и костта. Всички миши щамове които са податливи на CIA са силни антитела отговарящи на колаген вид II, и имат маркирана клетъчна чувствителност спрямо СII.

Пример 244

SCW-индуциран моноставен артрит

Артритът се индуцира както е описано от Schwab, et al., *Infection and Immunity*, 59:4436-4442 (1991) с второстепенни изменения. Плъхове получават 6 μ g озвучен SCW [в 10 μ l Duibesso's PBS (DPBS)] чрез интрасставно инжектиране в дясната тибюоталарна става в ден 0. На 21 ден, DTH се предизвиква с 100 μ g SCW (250 μ l) прилагани интра венозно. За орални изследвания на съединението, съединенията се суспендират във вехикулум (0.5 % хидроксипропил-метилцелулоза/0.2 % Tween 80), озвучава се, и се прилага два пъти дневно (10 ml/kg обем) като се започва 1 час преди реактивиране с SCW. Съединенията се прилагат в количества между 10 и 500 mg/kg телесно тегло/дневно, такива като, 20, 30, 60, 100, 200 и 300 mg/kg/ден. Измерванията на отока са получават чрез определяне на изходните обеми на чувствителната задна лапа преди реактивиране на 21 ден, и се сравняват с обеми на следващите моменти във времето, такива като ден 22, 23, 24 и 25. Обемът на лапата се определя чрез живачна плетизмография.

Пример 245

Миши трансплантационен модел ухо-сърце

Feu, T. A. и др. описват методи за трансплантация на разцепено сърце като неонатални сърдечни присаждания в ушната мида на мишки и плъхове (J. Pharm. and Toxic. Meth. 39:9-17 (1998)). Съединенията се разтварят в разтвори съдържащи комбинации от абсолютен етанол, 0.2 % хидроксипропил метилцелулоза във вода, пропилен гликол, кремофор, и декстроза, или друг разтворител или суспендиращ vehiculum. Мишките се дозират орално или интраперитонеално един, два или три пъти дневно от деня на трансплантиране (ден 0) директно до ден 13 или докато присажените части биват отхвърлени. Плъховете се дозират веднъж, два, или три пъти дневно от ден 0 директно до ден 13. Всяко животно се анестизира и инцизията се прави на базата на реципиента ухо, само се разрязва горзалния епидермис и дермис. Инцизията се разпростира отворена и по-надолу към хрущяла успоредно на главата, и достатъчно широко за да се приспособи подходяща тръба за плъх или прикрепване на средство за мишка. Неонатална мишка или плъх след по-малко от 60 часа остаряване се анестизира и цервикално изкълчва. Сърцето се отделя от гръдния кош, промива се с физиологичен разтвор, разделя се на две равни части надлъжно със скалпел, и се промива със стерилен физиологичен разтвор. Фрагментът от донорното сърце се поставя в предварително образуваната тръба с вмъкване на средството и въздуха или остатъчния флуид внимателно се изтласква от тръбата с леко налягане. Не е необходимо зашиване, адхезивна връзка, превръзка или обработване с антибиотици.

Имплантантите се разглеждат при 10-20 кратно увеличение с стереоскопичен дисекционен микроскоп без анестезия. Реципиенти чийто присадки не са видимо пулсиращи могат да бъдат анестизирани и оценени за присъствието на електрическа активност като се използват Grass E-2 платинови подкожни закрепени с щифт

микроелектроди поставени както в ушната мида така и директно в присадката и тахографа. Имплантантите могат да бъдат наблюдавани 1-4 пъти дневно в продължение на 10, 20, 30, или повече дни. Способността на изследваното съединение да подобри симптомите за отхвърляне на трансплантата могат да бъдат сравнени с контролно съединение като циклоспорин, такролимус или орално-приложен лефлуономид.

Пример 246

Аналгетичната активност на съединенията от настоящото изобретение се оценява чрез тест с плъхове. Плъхове тежащи от 175 до 200 g се инжектират с carrageenan (2 % в 0.9 % воден разтвор на натриев хлорид, 100 μ L инжекционен обем) в меката част на ходилото на един заден крайник. Плъховете се поставят върху стъклена плоча с осветление от халогенна лампа поставена директно под инжектираната лапа. Времето (в секунди) от започване на осветяването докато задния крайник се оттегли от стъклото се измерва и се отбелязва като Paw Withdrawal Latency (PWL). Лекарствените субстанции се дават посредством орално хранене чрез сонда 2 1/2 часа след инжектиране на carrageenan в меката част на ходилото. PWL се измерва преди инжектиране на carrageenan, точно след инжектиране на лекарството, и 1, 2 (и понякога 3) часа след инжектиране на лекарството.

Carrageenan (полизахарид екстрахиран от водорасли) причинява стерилно възпаление когато се инжектира под кожата. Инжектиране в меката част на ходилото на плъх причинява малка или не спонтанна болка-свързана с поведението, но предизвикваща хипералгезия (болка-свързана с отговорите на поведение при по-голяма интензивност от очакваната) на периферните термални или

механични стимули. Тази хипералгезия е максимална 2 до 3 часа след инжектиране. Обработване на плъхове с различни аналгетични лекарства намалява хипералгезията измерена по този начин и е общоприет тест за установяване на аналгетичната активност при плъхове. (Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32: 77-78 and Kayser V, Guilbaud G. Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenan-induced inflammation in the rat. Pain 1987; 28: 99-108). Необработени плъхове имат PWL приблизително 10 секунди. Инжектирането на carrageenan намалява PWL до приблизително 3 секунди най-малко за 4 часа, което означава термална хипералгезия. Инхибирането на отговора на carrageenan термалната хипералгезия се определя чрез разликата между намалената PWL преди да се вземе лекарство и следващото обработване с лекарство, и се изразява като процент инхибиране на отговора. Прилагането на МЕК инхибиторните дози е зависимо от намаляването на термалната хипералгезия (таблица 9).

В таблица 9, дозите се дават орално чрез сонди (РО) и инхибирането на отговора се измерва 1 час (1 hr), 2 часа (2 hr) или в някои случаи, 3 часа (3 hr) след прилагане на лекарството. Инхибиране означава и аналгетичен ефект.

Таблица 9

Прилагане на МЕК инхибитори спрямо плъхове за да се намали термалната хипералгезия от интраплатарен carrageenan

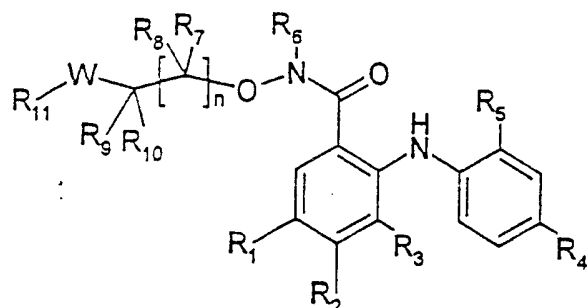
Пример	Доза	%инхибиране	%инхибиране	% инхибиране
No.	(РО)	(1 hr)	(2 hr)	(3 hr)
9	30	103.0	114.4	65.2
	10	57.2	80.0	50.8
	3	38.1	44.3	26.1
34	10	39.6	61.5	

236

41	10	26.7	61.0	
55	10	36.8	60	22
54	10	49	52.9	29.6

Патентни претенции

1. Съединение с формула



I

където

 R_1 е водород, халоген, или нитро; R_2 е водород или флуор; R_3 е водород или флуор; R_4 е водород, йод, бром, хлор, или флуор; R_5 е водород, халоген, хидроксид, C_{1-8} алкил, C_{1-5} алкокси, трифлуорометил, или циано; n е 1 до 5; R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, хидроксид, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, хидроксид(C_{1-8})алкил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, [(C_{1-4})алкил]₂аминометил, (C_{2-7})хетероцикл(C_{1-5})алкил, или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат

независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен

по желание съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от

групата включваща O, S, NH, и N-алкил, където R_7 и R_8 санезависимо избрани за $n > 1$; R_a и R_b са независимо водород или C_{1-4} алкил; W е O или NRa; R_{11} е водород, C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-8} циклоалкил, хидроксид(C_{1-8})алкил, или флуор.

$_8$)алкил, (C_{1-5}) алкокси (C_{1-5}) алкил, фенил, C_{2-7} хетероарил, (C_{1-8}) алкилкарбонил, (фенил)карбонил, (фенил) $(C_{1-3}$ алкил)карбонил, или трифлуоро (C_{1-6}) алкил;

където горните алкилови, алкокси, циклоалкилови, хетероарилови, и фенилови групи могат да бъдат по желание заместени с между 1 и 5 заместители независимо избрани от групата включваща хидрокси, амино, моноалкиламино, диалкиламино, халоген, циано, (C_{1-3}) алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄, и SO₂NRaRb; и неговѝ фармацевтично приемливи соли;

при условие, че когато R₁₁ е фенил и n е 1, W не може да бъде O; по-нататък, е предвидено съединението да не е

5-бромо-N-(2-диетиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2-диметиламино-пропокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид; или

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-диметиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид.

2. Съединение от претенция 1, където R₁ е водород или халоген.

3. Съединение от претенция 2, където халогенът е флуор, бром или хлор.

4. Съединение от претенция 1, където R₂ е флуор.

5. Съединение от претенция 1, където R₃ е флуор.

6. Съединение от претенция 1, където R₄ е йод.

7. Съединение от претенция 1, където R_5 е флуор, хлор или метил.

8. Съединение от претенция 1, където n е 1 или 2.

9. Съединение от претенция 1, където R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} са водород.

10. Съединение от претенция 1, където R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са водород.

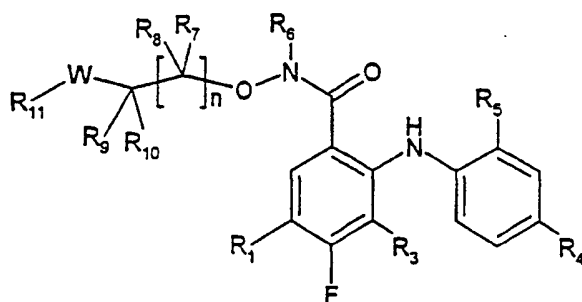
11. Съединение от претенция 1, където R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} и R_{11} са водород.

12. Съединение от претенция 1, където W е кислород.

13. Съединение от претенция 1, където W е NRa и Ra е водород.

14. Съединение от претенция 1, където R_{11} е метил или фенил.

15. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



Ia

където

R_1 е водород или халоген;

R_5 е водород, халоген или C_{1-8} алкил;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, хидрокси, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, (C_{2-7})хетероцикъл(C_{1-5})алкил, или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен по желание съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от групата включваща O, S, NH, и N-алкил, където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$; и R_{11} е водород, C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, фенил, (C_{1-8})алкилкарбонил, или трифлуоро(C_{1-6})алкил.

16. Съединение от претенция 15, където R_1 е водород.

17. Съединение от претенция 15, където R_3 е водород.

18. Съединение от претенция 15, където R_3 е флуор.

19. Съединение от претенция 15, където R_4 е йод.

20. Съединение от претенция 15, където R_5 е флуор, хлор или метил.

21. Съединение от претенция 15, където n е 1 или 2.

22. Съединение от претенция 15, където R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} са водород.

23. Съединение от претенция 15, където R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{10} са водород.

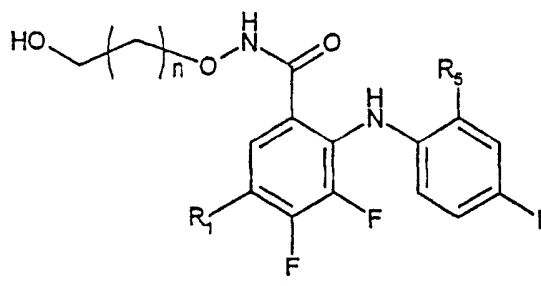
24. Съединение от претенция 15, където R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} и R_{11} са водород.

25. Съединение от претенция 15, където W е O.

26. Съединение от претенция 15, където W е NRa и Ra е водород.

27. Съединение от претенция 15, където R_{11} е метил или фенил.

28. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



II

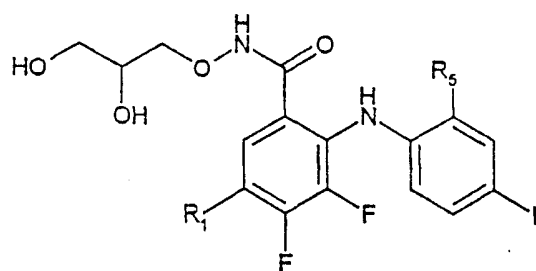
където

R_1 е водород или халоген;

R_5 е флуор, хлор или метил; и

n е 1 или 2.

29. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



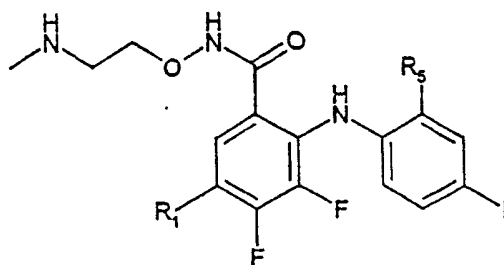
III

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

30. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



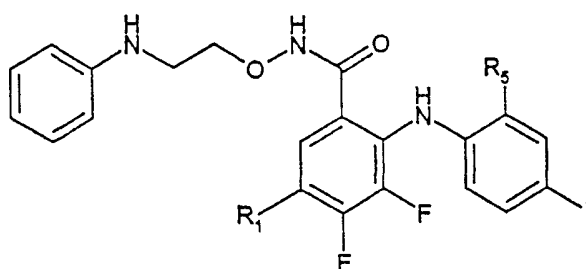
IV

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

31. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



V

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

32. Фармацевтичен състав включващ съединение от претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

33. Метод за лечение на пролиферативно заболяване на пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

34. Метод съгласно претенция 33, където пролиферативното заболяване е избрано от групата включваща рак, рестеноза, псориазис и атеросклероза.

35. Метод за лечение на псориазис на пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

36. Метод за лечение на рак на пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

37. Метод съгласно претенция 36, където ракът е свързан с МЕК .

38. Метод съгласно претенция 36, където ракът е мозъчен, на гърдата, белодробен, яйчников, панкреатичен, простатен, бъбречен или колоректален.

39. Метод за лечение на остеоартрит при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

40. Метод за лечение на ревматоиден артрит при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

41. Метод за лечение на сърдечна недостатъчност при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

42. Метод за лечение на хронична болка при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

43. Метод съгласно претенция 42, където хроничната болка е избрана от група, включваща невропатична болка, идиопатична болка и болка свързана с хроничен алкохолизъм, недостатъчност на витамини, уремия, и хипотиреоидизъм.

44. Метод съгласно претенция 42, където хроничната болка е свързана с възпаление.

45. Метод съгласно претенция 42, където хроничната болка е свързана с артрит.

46. Метод съгласно претенция 42, където хроничната болка е свързана със след-оперативна болка.

47. Метод за лечение на невропатична болка при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1.

48. Метод съгласно претенция 47, където невропатичната болка е свързана със състояние избрано от групата включваща възпаление, следоперативна болка, фантомна болка, болка при изгаряне, подагра, невралгия на тригеминуса, остра херпетична и следхерпетична болка, пареща болка, диабетична невропатия, плексус откъсване, неурома, васкулитис, вирусна инфекция, рана при смачкване, рана при стягане, тъканна рана, ампутация на крайник, след-оперативна болка, артритна болка, и повреда на нерв между периферната нервна система и централната нервна система.

49. Метод за лечение на рак при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1 в комбинация с радиационна терапия.

50. Метод за лечение на рак при пациент в нужда включващ прилагане на терапевтично ефективно количество на съединение от претенция 1 в комбинация с най-малко един химиотерапевтичен агент.

51. Метод съгласно претенция 50, където химиотерапевтичният агент е митотичен инхибитор.

52. Метод съгласно претенция 51, където митотичният инхибитор е избран от групата, включваща паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин и винфлумин.

53. Кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 19.2 или 32.1.

54. Кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 19.2 или 32.1.

55. Кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 7.1, 14.1, 15.3, 15.8, 16.9, 18.1, 19.2, 20.3, 21.4, 22.3, 23.4, 24.5, 25.5, 26.2, 26.8, 27.8, 28.3, 29.5, 32.1, 33.2, 33.6, 40.0, 42.9 и 44.1.

56. Кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация:

7.078, 14.123, 15.280, 15.836, 16.880, 18.082, 19.162, 20.279, 21.360, 22.325, 23.400, 24.522, 25.480, 26.159, 26.801, 27.842, 28.280, 29.475, 32.118, 33.248, 33.645, 40.008, 42.885 и 44.095.

57. Кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6 или 24.9.

58. Кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6 или 24.9.

59. Кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6, 15.6, 17.3, 17.9, 20.3, 21.1, 22.1, 24.9, 25.9, 26.7, 27.8, 30.1, 30.9, 33.8, 35.4, 38.2, 39.3, 40.8, 41.6, 43.6, и 47.0 .

60. Кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 11.582, 12.598, 15.622, 17.302, 17.886, 20.345, 21.140, 22.137, 24.855, 25.885, 26.699, 27.842, 30.059, 30.948, 33.799, 35.399, 38.242, 39.282,

40.755, 41.641, 43.570 и 46.958.

61. Кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.6, 13.7, или 23.7 .

62. Кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.6, 13.7, 19.0 и 23.7.

63. Кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.6, 13.7, 14.6, 17.3, 18.0, 18.2, 19.0, 19.3, 20.1, 21.0, 21.9, 22.4, 23.7, 24.0, 24.9, 26.3, 27.6, 28.0, 30.1, 32.1, 32.3, 32.9, 35.8 и 37.7.

64. Кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.560, 13.720, 14.619, 17.258, 17.958, 18.219, 18.998, 19.258, 20.142, 21.002, 21.940, 22.360, 23.680, 24.043, 24.919, 26.278, 27.603, 28.024, 30.100, 32.142, 32.298, 32.938, 35.841 и 37.660.

65. Кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.5 или 19.6 .

66. Кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.5 или 19.6 .

67. Кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.5, 10.7, 16.5, 19.6, 22.0, 22.5, 23.6, 24.1, 25.0, 26.2, 27.6, 29.1, 30.5, 31.7, 33.3 и 39.0 .

68. Кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.482, 10.721, 16.478, 19.563, 22.019, 22.478, 23.631, 24.100, 24.959, 26.181, 27.621, 29.081, 30.476, 31.698, 33.263 и 39.020 .

69. Кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко

една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.5, 13.7, 19.0 или 23.6 .

70. Кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.5, 13.7, 19.0 и 23.6.

71. Кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.548, 13.703, 17.887, 18.958, 20.122, 21.950, 22.321, 23.640, 24.803, 26.244, 27.570, 28.000, 29.566, 32.234, 32.769, 35.804, 37.641, 41.402, 41.956 и 44.600.

72. Кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.548, 13.703, 17.887, 18.958, 20.122, 21.950, 22.321, 23.640, 24.803, 26.244, 27.570, 28.000, 29.566, 32.234, 32.769, 35.804, 37.641, 41.402, 41.956 и 44.600.

73. Кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко

една от следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.6 или 19.6 .

74. Кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.6 или 19.6 .

75. Кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.6, 10.7, 16.5, 19.6, 20.9, 22.0, 23.7, 24.2, 25.0, 26.2, 27.7, 28.0, 29.1, 31.7, 32.8, 33.3, 34.1, 42.0 и 42.3 .

76. Кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща следните 2θ стойности, измерени като се използва $\text{CuK}\alpha$ радиация: 5.550, 10.763, 16.485, 19.636, 20.922, 22.043, 23.683, 24.153, 24.996, 26.236, 27.680, 28.037, 29.120, 31.718, 32.794, 33.314, 34.085, 41.999 и 42.278 .

77. Съединение което е избрано от групата включваща 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;
3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид; хидрохлорид;

N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид; и

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид.

78. Съединение което е избрано от групата включваща

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-фениламино)-бензамид;

4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

5-бромо-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-
 етокси)-бензамид;
 3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-4,5-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;
 5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-
 бензамид;
 4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
 бензамид;
 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-
 фениламино)-бензамид;
 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-4-флуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-
 бензамид;
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-
 пропокси)-бензамид;
 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-пропокси)-
 бензамид;
 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(4-хидрокси-бутокси)-
 бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

N-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-4-флуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

N-(2,2-диметил-1,3-диоксинан-5-илокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид;

N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-
 фениламино)-бензамид;
 N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-
 фениламино)-бензамид;
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-
 3,4-дифлуоро-бензамид;
 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-
 дифлуоро-бензамид;
 5-хлоро-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-
 фениламино)-бензамид;
 5-хлоро-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-
 фениламино)-бензамид;
 2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-
 дифлуоро-бензамид;
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-винилокси-етокси)-
 бензамид;
 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-винилокси-етокси)-
 бензамид;
 4-флуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етокси)-
 бензамид;
 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-етокси)-
 бензамид;
 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-
 етокси)-бензамид;
 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-винилокси-
 етокси)-бензамид;
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-
 диметил-етокси)-бензамид;
 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-2-(4-його-2-метил-
 фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1,1-диметил-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-3-метил-бутокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид; хидрохлорид;

3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-N-[2-(2,2,2-трифлуоро-етиламино)-етокси]-бензамид; хидрохлорид;

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-4-флуоро-N-(2-хидрокси-етокси)-N-метил-бензамид;

етилов естер на 2-[3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензоиламиноокси]-оцетна киселина;

[3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-фенил]-(4-хидрокси-изоксазолидин-2-ил)-метанон;

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-бензамид;

5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4,5-трифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутокси)-3,4,5-трифлуоро-бензамид;

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4-
 дифлуоро-бензамид;
 N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
 бензамид;
 N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-
 фениламино)-бензамид;
 5-бромо-N-(3,4-дихидрокси-бутоксу)-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-
 фениламино)-бензамид;
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-
 пропокси)-бензамид;
 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-
 бензамид;
 3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
 бензамид;
 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-
 бензамид;
 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-
 фениламино)-бензамид;
 3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
 бензамид;
 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутоксу)-
 бензамид;
 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутоксу)-
 бензамид;
 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-бутоксу)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-
 бензамид;
 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-
 бутокси)-бензамид;
 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутоксу)-2-(4-йодо-2-метил-
 фениламино)-бензамид;

- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-його-фениламино)-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-бутокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-його-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-його-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;

- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-1-метил-етокси)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;

- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метокси-етокси)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;
- 3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;
- 4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-морфолин-4-ил-пропокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-бromo-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-2-метил-пропокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

5-бromo-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-фенокси-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2,2-диметил-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3,3,3-трифлуоро-2-хидрокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

5-бромо-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

4,5-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(1-хидроксиметил-циклопропилметокси)-бензамид;

2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид;

5-хлоро-2-(2,4-дифлуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид;

2-(4-бромо-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид;

2-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-хидрокси-3-метокси-пропокси)-бензамид;

3,4,5-трифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

5-бromo-3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4,5-трифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(4-йодо-2-метил-фениламино)-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

5-бromo-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(2-фениламино-етокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид;

(S)-5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид;

(R)-5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид;

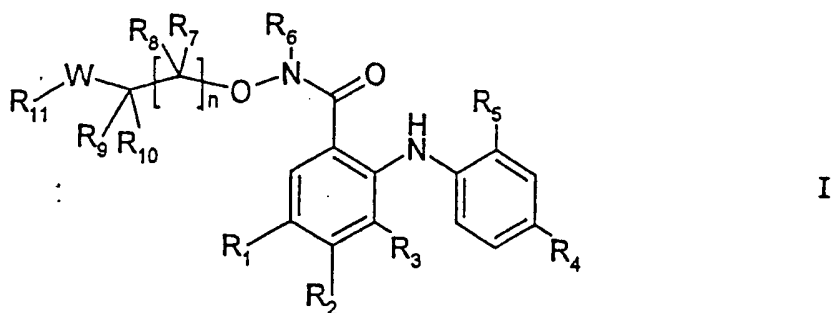
(S)-5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид;

(R)-5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-3,4-дифлуоро-N-(3-хидрокси-2-метиламино-пропокси)-бензамид; и

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-3-метиламино-пропокси)-бензамид.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула



където

R_1 е водород, халоген или нитро;

R_2 е водород или флуор;

R_3 е водород или флуор;

R_4 е водород, йод, бром, хлор или флуор;

R_5 е водород, халоген, хидроксид, C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси, трифлуорометил или циано;

n е 1 до 5;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, хидроксид, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, хидроксид(C_{1-8})алкил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, [(C_{1-4})алкил]₂аминометил, (C_{2-7})хетероцикъл(C_{1-5})алкил или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен по избор съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от групата включваща O, S, NH и N-алкил, където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$;

Ra и Rb са независимо водород или C₁₋₄ алкил;

W е O или NRa;

R₁₁ е водород, C₁₋₈ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₃₋₈ циклоалкил, хидрокси(C₁₋₈)алкил, (C₁₋₅)алкокси(C₁₋₅)алкил, фенил, C₂₋₇ хетероарил, (C₁₋₈)алкилкарбонил, (фенил)карбонил, (фенил)(C₁₋₃ алкил)карбонил или трифлуоро(C₁₋₆)алкил;

където горните алкилови, алкокси, циклоалкилови, хетероарилови и фенилови групи могат да бъдат по избор заместени с между 1 и 5 заместители независимо избрани от групата включваща хидрокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, халоген, циано, (C₁₋₃)алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄ и SO₂NRaRb; и фармацевтично приемливи соли;

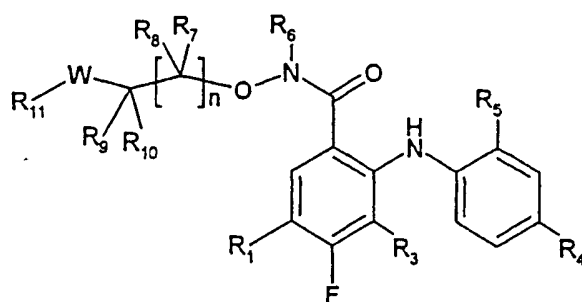
при условие, че когато R₁₁ е фенил и n е 1, W не може да бъде O; по-нататък е предвидено съединението да не е

5-бромо-N-(2-диетиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид;

5-бромо-N-(2-диметиламино-пропокси)-3,4-дифлуоро-(4-йодо-2-метил-фениламино)-бензамид или

5-бромо-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-диметиламино-етокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

2. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



Ia

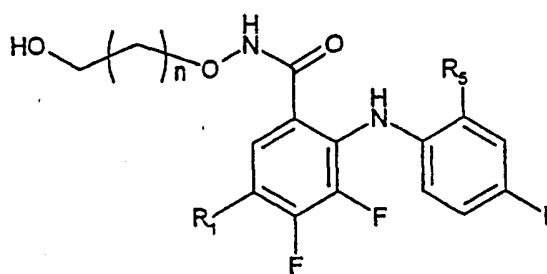
където

R_1 е водород или халоген;

R_5 е водород, халоген или C_{1-8} алкил;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} са независимо водород, C_{1-8} алкил, хидрокси, C_{1-8} алкокси, перхало(C_{1-3})алкил, (C_{2-7})хетероцикъл(C_{1-5})алкил или арилокси(C_{1-5})алкил, или могат да бъдат независимо свързани със завършен 3-10 членен цикличен пръстен по избор съдържащ допълнителни хетероатоми избрани от групата включваща O, S, NH и N-алкил, където R_7 и R_8 са независимо избрани за $n > 1$; и R_{11} е водород, C_{1-8} алкил, C_{2-6} алкенил, (C_{1-5})алкокси(C_{1-5})алкил, фенил, (C_{1-8})алкилкарбонил или трифлуоро(C_{1-6})алкил.

3. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



II

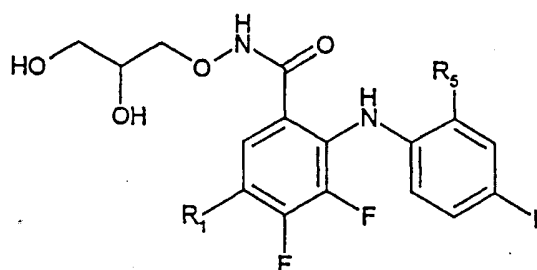
където

R_1 е водород или халоген;

R_5 е флуор, хлор или метил; и

n е 1 или 2.

4. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



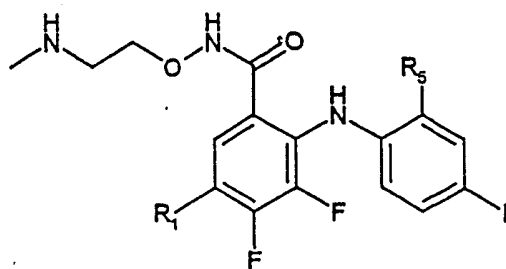
III

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

5. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



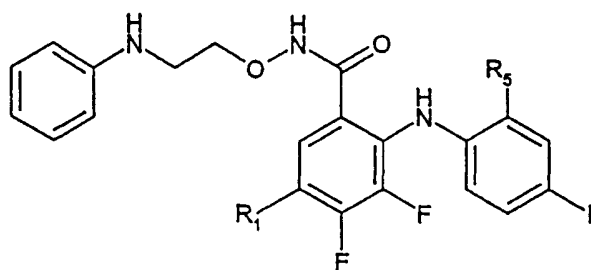
IV

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

6. Съединение от претенция 1, където съединението е с формула



V

където

R_1 е водород или халоген; и

R_5 е флуор, хлор или метил.

7. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение от претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

8. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение, описано в претенция 1, за лечение на пациент в нужда, страдащ от пролиферативно заболяване.

9. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение, описано в претенция 1, за лечение на пациент в нужда, страдащ от остеоартрит, ревматоиден артрит, сърдечна недостатъчност или хронична болка.

10. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение, описано в претенция 1, за лечение на пациент в нужда, страдащ от невропатична болка, където невропатичната болка е свързана със състояние избрано от групата включваща възпаление, следоперативна болка, фантомна болка, болка при изгаряне, подагра, невралгия на тригеминуса, остра херпетична и

следхерпетична болка, пареща болка, диабетична невропатия, плексус откъсване, неурома, васкулитис, вирусна инфекция, рана при смачкване, рана при стягане, тъканна рана, ампутация на крайник, след-оперативна болка, артритна болка, и повреда на нерв между периферната нервна система и централната нервна система.

11. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение, описано в претенция 1, за лечение на пациент в нужда, страдащ от рак, в комбинация с радиационна терапия.

12. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение, описано в претенция 1, за лечение на пациент в нужда, страдащ от рак, в комбинация с най-малко един химиотерапевтичен агент.

13. Използване съгласно претенция 12, където химиотерапевтичният агент е митотичен инхибитор.

14. Използване съгласно претенция 13, където митотичният инхибитор е избран от групата включваща паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин и винфлумин.

15. Кристална форма I на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2 θ стойности, измерени като се използва CuK α радиация: 7.1, 19.2 или 32.1.

16. Кристална форма II на N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 11.6, 12.6 или 24.9.

17. Кристална форма I на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.6, 13.7, 19.0 или 23.7.

18. Кристална форма II на N-[(R)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 5.5 или 19.6.

19. Кристална форма I на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 10.5, 13.7, 19.0 или 23.6.

20. Кристална форма II на N-[(S)-2,3-дихидрокси-пропокси]-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид, която има прахова рентгенографска дифракция, дифракция включваща най-малко една от следните 2θ стойности, измерени като се използва CuK_α радиация: 5.6 или 19.6.

21. Съединение, което е избрано от групата включваща:

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-етокси)-бензамид;

N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

5-хлоро-N-((R)-(2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-метиламино-етокси)-бензамид; хидрохлорид;

N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

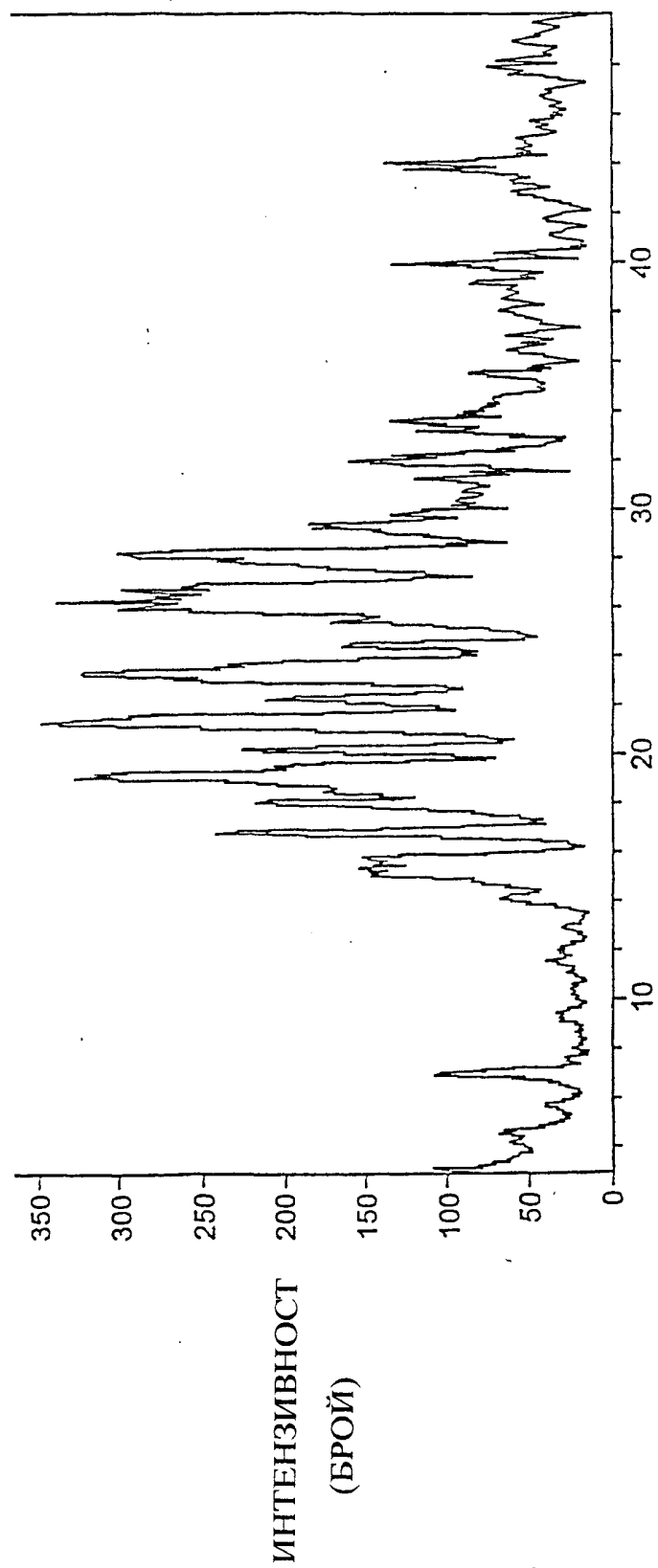
5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-2-(2-хлоро-4-йодо-фениламино)-N-((R)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-бензамид;

5-хлоро-N-((S)-2,3-дихидрокси-пропокси)-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-бензамид;

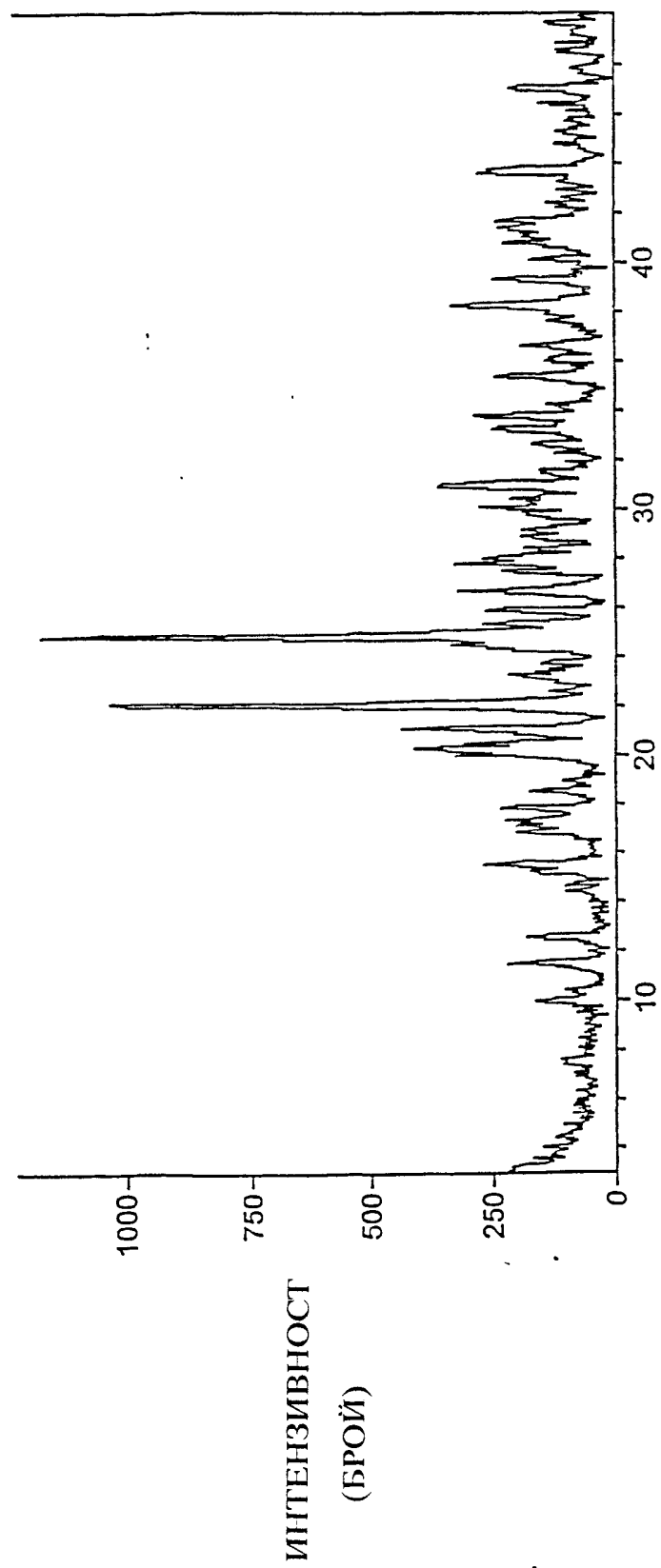
3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид; и

5-хлоро-3,4-дифлуоро-2-(2-флуоро-4-йодо-фениламино)-N-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етокси)-бензамид.

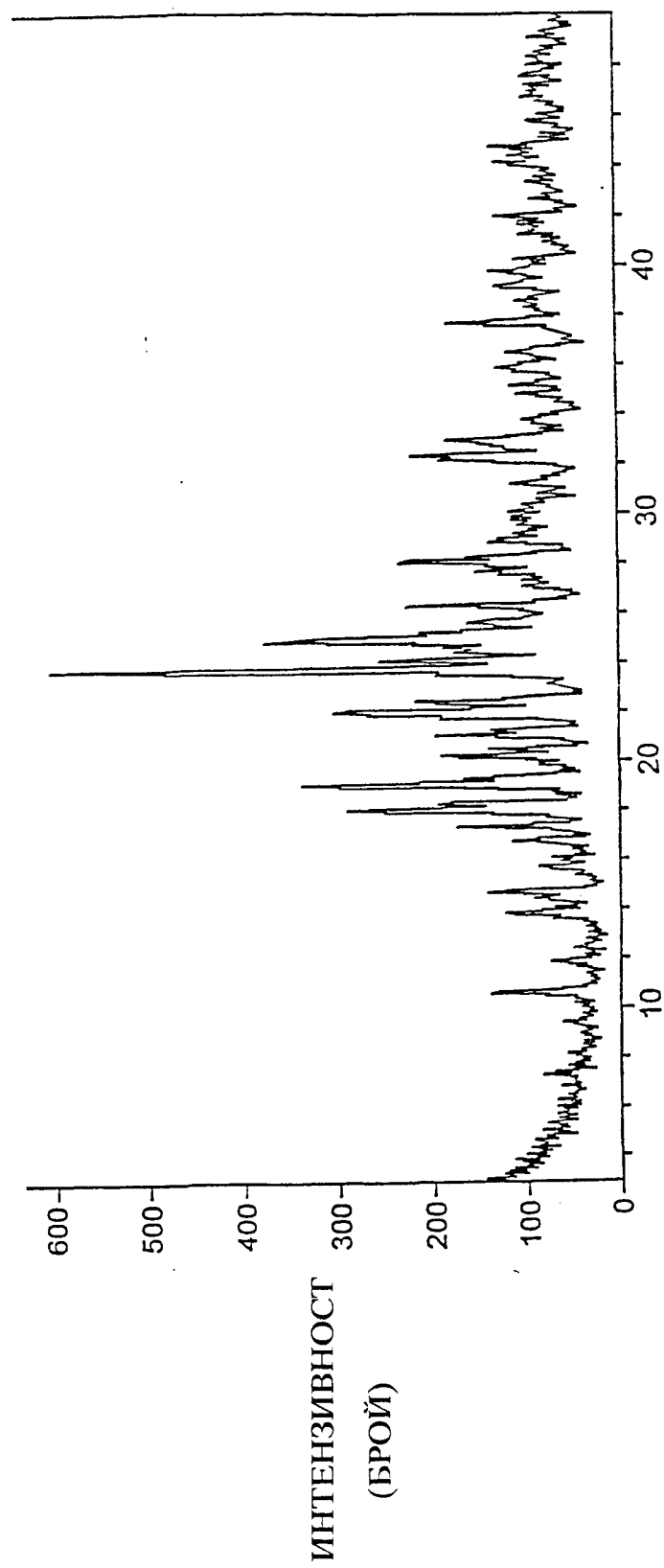


ФИГ. 1

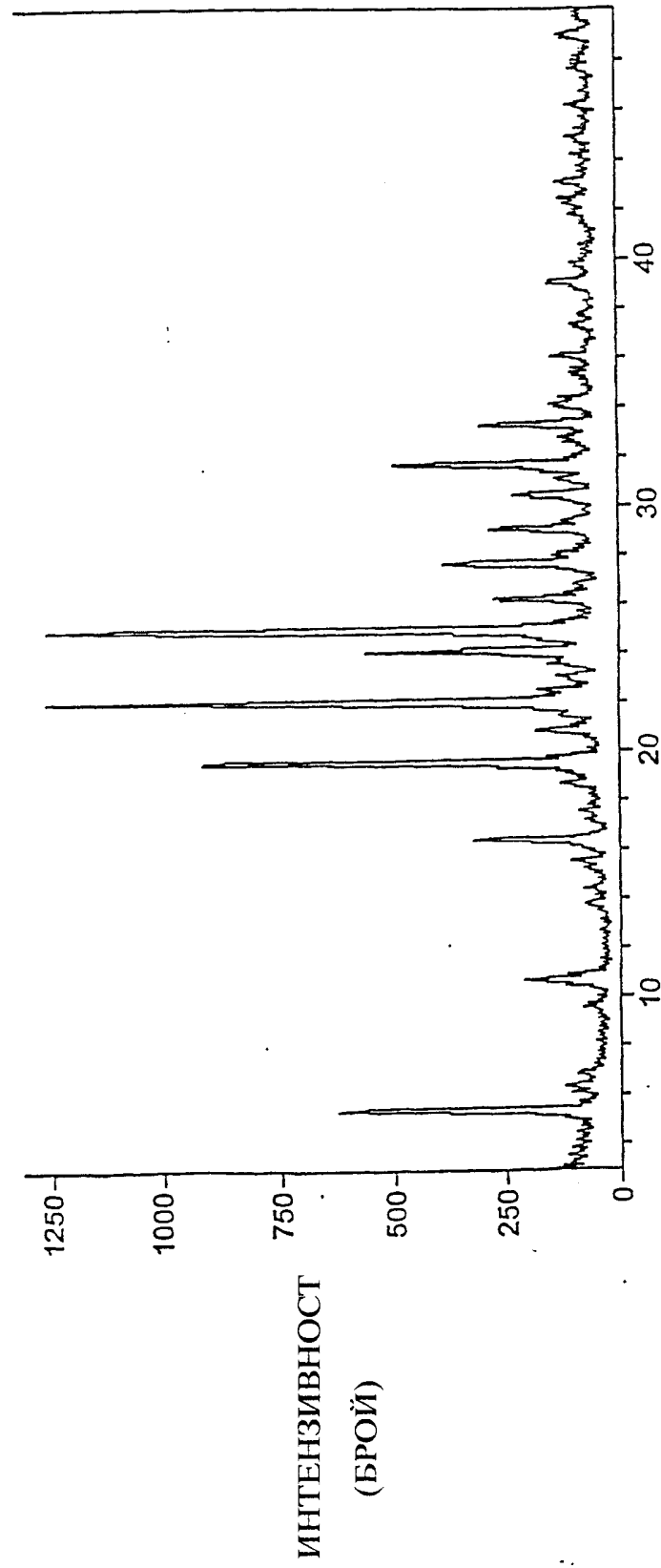
ФИГ. 2



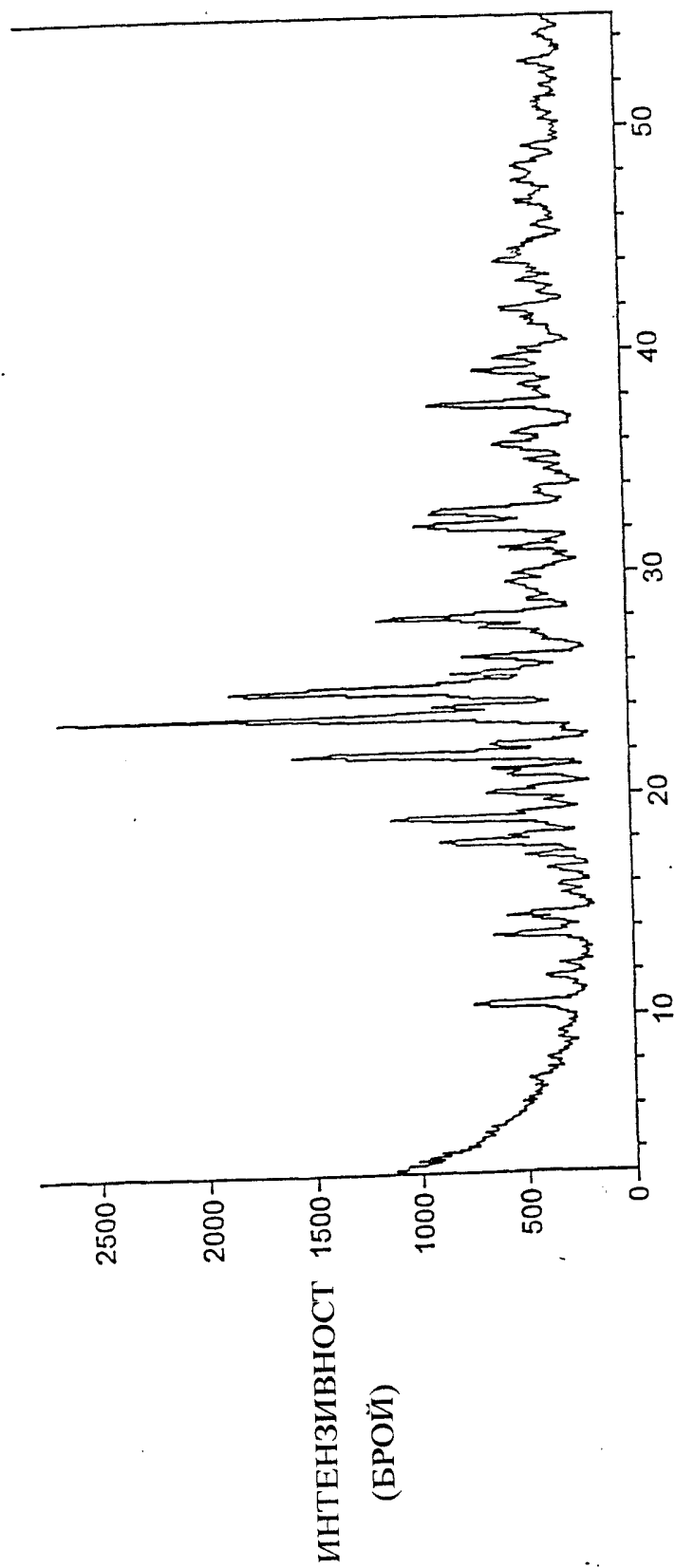
ФИГ. 3

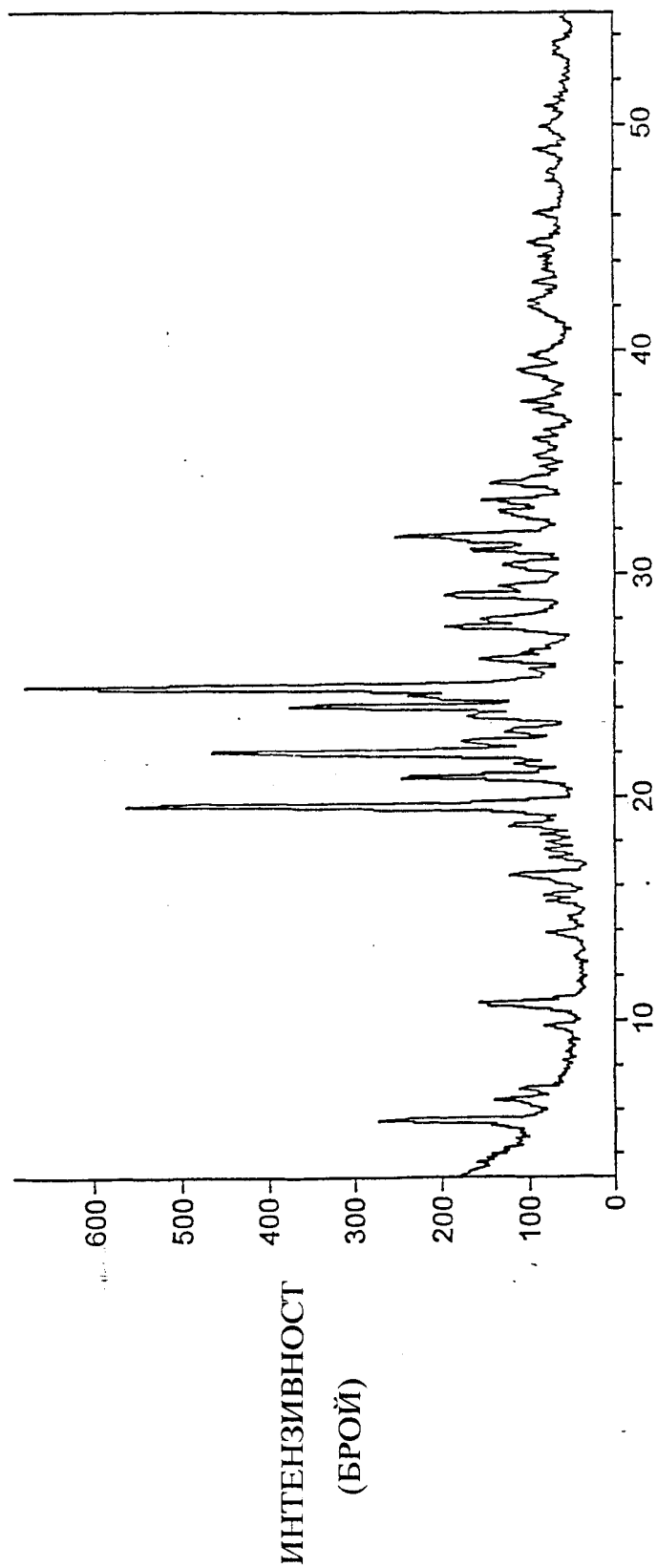


ФИГ. 4



ФИГ. 5





ФИГ. 6