



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0112584-2 B1

(22) Data do Depósito: 12/07/2001

(45) Data de Concessão: 18/09/2018



(54) Título: ÉSTERES OXIGENADOS DE DERIVADOS DE ÁCIDO BENZIDROXÂMICO DE 4-
IODOFENILAMINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07C 259/00

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2000 US 60/219,372

(73) Titular(es): WARNER-LAMBERT COMPANY

(72) Inventor(es): STEPHEN DOUGLAS BARRETT; CATHLIN BIWERSI; MICHAEL KAUFFMAN;
HAILE TECLE; JOSEPH SCOTT WARMUS; MICHAEL HUAI GU CHEN

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/01/2003

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ÉSTERES
OXIGENADOS DE DERIVADOS DE ÁCIDO BENZIDROXÂMICO DE 4-
IODOFENILAMINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO".**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se aos ésteres oxigenados de derivados de ácido benzidroxâmico de 4-iodofenilamino, composições farmacêuticas e métodos de uso destes. A presente invenção também refere-se às formas cristalinas de ésteres oxigenados de derivados de ácido benzidroxâmico de 4-iodofenilamino, composições farmacêuticas e métodos
10 de uso destes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As enzimas de MAPK/ERK Cinase ("MEK") são cinases de especificidade dual envolvidas, por exemplo, na imunomodulação, inflamação e doenças proliferativas tais como câncer e restenose.

15 As doenças proliferativas são causadas por um defeito no sistema de sinalização intracelular, ou o mecanismo de transdução de sinal de certas proteínas. Os defeitos incluem uma alteração ou na atividade intrínseca ou na concentração celular de uma ou mais proteínas de sinalização na cascata de sinalização. A célula pode produzir um fator de desenvolvimento que liga aos
20 seus próprios receptores, resultando em um laço autócrino, que continuamente estimula a proliferação. As mutações ou sobreexpressão das proteínas de sinalização intracelular podem levar a sinais mitogênicos espúrios dentro da célula. Algumas das mutações mais comuns ocorrem em genes que codificam a proteína conhecida como Ras, proteína G que é
25 ativada quando ligada à GTP, e inativada quando ligada à GDP. Os receptores de fator de desenvolvimento acima mencionados, e muitos outros receptores mitogênicos, quando ativados, levam a Ras sendo convertida do estado ligado à GDP para o estado ligado à GTP. Estes sinal é um pré-requisito absoluto para a proliferação na maioria dos tipos de células. Os defeitos no sistema de
30 sinalização, especialmente na desativação do complexo de Ras-GTP, são comuns em cânceres, e levam à cascata de sinalização abaixo de Ras sendo cronicamente ativada.

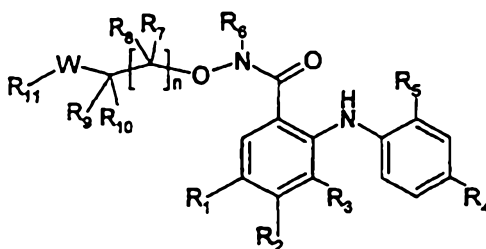
Ras ativada leva por sua vez à ativação de uma cascata de serina/treonina cinases. Um dos grupos de cinases conhecido requer uma Ras-GTP ativa para sua própria ativação é a família de Raf. Estes por sua vez ativam MEK (por exemplo, MEK₁ e MEK₂) que depois ativa a MAP cinase, ERK (ERK₁ e ERK₂). A ativação de MAP cinase por mitógenos parece ser essencial para a proliferação; ativação constitutiva desta cinase é suficiente para induzir transformação celular. O bloqueio de sinalização de Ras descendente, por exemplo, pelo uso de uma proteína de Raf-1 negativa dominante, pode completamente inibir mitogênese, ou induzida de receptores de superfície celular ou de mutantes de Ras oncogênicos. Embora Ras não seja por si uma cinase de proteína, ela participa na ativação de Raf e outras cinases, mais provavelmente através de um mecanismo de fosforilação. Uma vez ativada, Raf e outras cinases fosforilam MEK em dois resíduos de serina intimamente adjacentes, S²¹⁸ e S²²² no caso de MEK-1, que são o pré requisito para a ativação de MEK como uma cinase. MEK por sua vez fosforila MAP cinase em tanto tirosina, Y¹⁸⁵, quanto um resíduo de treonina, T¹⁸³, separado por um aminoácido simples. Esta fosforilação dupla ativa MAP cinase pelo menos 100 vezes. MAP cinase ativada pode então catalisar a fosforilação de um grande número de proteínas, incluindo vários fatores de transcrição e outras cinases. Muitas destas fosforilações de MAP cinase estão mitogenicamente ativando a proteína alvo, tal como uma cinase, um fator de transcrição ou outra proteína celular. Além de Raf-1 e MEKK, outras cinases ativam MEK, e MEK por si parece ser uma cinase de integração de sinal. O entendimento atual é que MEK é altamente específica para a fosforilação de MAP cinase. De fato, nenhum substrato para MEK diferente da MAP cinase, ERK, foi demonstrado até agora e MEK não fosforila os peptídeos com base na sequência de fosforilação de MAP cinase, ou mesmo fosforila MAP cinase desnaturada. MEK também parece associar fortemente com MAP cinase antes de fosforizá-la, sugerindo que a fosforilação de MAP cinase por MEK pode requerer uma interação forte anterior entre as duas proteínas. Tanto este requerimento quanto à especificidade incomum de MEK são sugestivos que pode haver diferença suficiente no seu mecanismo de ação às outras

proteínas cinases que inibidores seletivos de MEK, possivelmente operando por meio de mecanismos alostéricos que pelo bloqueio usual do sítio de ligação de ATP, podem ser observados.

Foi observado que os compostos da presente invenção são inibidores de MEK e são úteis no tratamento de uma variedade de estados de doenças proliferativas, tais como condições relacionadas à hiperatividade de MEK, bem como doenças moduladas pela cascata de MEK.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um composto da fórmula



em que

R₁ é hidrogênio, halógeno ou nitro;

R₂ é hidrogênio ou flúor;

R₃ é hidrogênio ou flúor;

R₄ é hidrogênio, iodo, bromo, cloro ou flúor;

R₅ é hidrogênio, halógeno, hidróxi, alquila C₁₋₈, alcóxi C₁₋₈, trifluorometila ou ciano;

n é 1 a 5;

R₆, R₇, R₈, R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₈, cicloalquila C₃₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, peralco(C₁₋₃)alquila, hidroxi(C₁₋₈)alquila, (C₁₋₅)alcóxi(C₁₋₅)alquila, [(C₁₋₄)alquil]₂aminometila, (C₂₋₇)heterociclo (C₁₋₅)alquila ou ariloxi(C₁₋₅)alquila ou podem ser independentemente ligados para completar um anel cíclico de 3-10 membros opcionalmente contendo heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste de O, S, NH e N-alquila, em que R₇ e R₈ são independentemente selecionados para n>1;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R₄ é hidrogênio, iodo, bromo, cloro ou flúor;

R₅ é hidrogênio, halógeno ou alquila C₁₋₈;

n é 1 a 5;

R₆, R₇, R₈, R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₈, hidróxi, alcóxi C₁₋₈, peralo(C₁₋₃)alquila, (C₂₋₇)heterociclo(C₁₋₅)alquila ou ariloxi(C₁₋₅)alquila ou podem ser independentemente ligados para completar um anel cíclico de 3-10 membros opcionalmente contendo heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste de O, S, NH e N-alquila, em que R₇ e R₈ são independentemente selecionados para n>1;

R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

10 W é O ou NR_a;

R₁₁ é hidrogênio, alquila C₁₋₈, alquênica C₂₋₆, (C₁₋₅)alcóxi(C₁₋₅)alquila, fenila, (C₁₋₈)alquilcarbonila ou trifluoro(C₁₋₆)alquila;

em que os grupos acima de alquila, alcóxi, cicloalquila, heteroarila e fenila podem ser opcionalmente substituídos por entre 1 e 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de hidróxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, halógeno, ciano, (C₁₋₃)alcóxi, COOR, OCOR_a, CONR_aR_b, NR_aCOR_b, SO, SO₂, SO₄ e SO₂NR_aR_b;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis, (C₁₋₆) amidas e (C₁₋₆) ésteres destes;

20 contanto que quando R₁₁ for fenila e n é 1, W não pode ser O;
também contanto que o composto não seja

5-Bromo-N-(2-dietilamino-etóxi)-3,4-difluór-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida;

5-Bromo-N-(2-dimetilamino-propóxi)-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil(fenilamino)-benzamida; ou

25 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-dimetilamino-etóxi)-3,4-difluór-benzamida.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I ou Ia e um portador farmaceuticamente aceitável.

30 Adicionalmente, a invenção fornece um método de tratar uma doença proliferativa em um paciente em necessidade deste compreendendo

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou Ia.

A invenção também fornece o uso de um composto da fórmula I ou Ia para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

Além disso, a invenção fornece métodos de tratar câncer, restenose, psoríase, doença autoimune, aterosclerose, osteoartrite, artrite reumatóide, insuficiência cardíaca, dor crônica e dor neuropática em um paciente em necessidade deste compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou Ia.

A invenção também fornece o uso de um composto da fórmula I ou Ia para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, restenose, psoríase, doença autoimune, aterosclerose, osteoartrite, artrite reumatóide, insuficiência cardíaca, dor crônica e dor neuropática.

Além disso, a invenção fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade deste compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou Ia em combinação com terapia de radiação ou pelo menos um agente quimioterapêutico.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenil-amino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 7,1, 19,2 ou 32,1.

A presente invenção também fornece uma Forma I cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenil-amino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 7,1, 19,2 e 32,1.

Adicionalmente, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenil-amino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 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 e 44,1.

Também fornecida pela presente invenção é uma Forma II cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenil-amino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medido usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 11,6, 12,6 ou 24,9.

A presente invenção também fornece uma Forma II cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 11,6, 12,6 e 24,9.

Adicionalmente, a presente invenção fornece uma Forma II cristalina *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 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 e 47,0.

Adicionalmente, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-[(R)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 10,6, 13,7, 19,0 ou 23,7.

Além disso, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-[(R)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 10,6, 13,7, 19,0 e 23,7.

Também fornecida pela presente invenção é Forma I cristalina *N*-[(R)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 10,6, 13,7, 14,6, 17,3, 18,0, 18,2, 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 e 37,7.

Além disso, a presente invenção fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*R*)-2,3-diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 5,5 ou 19,6.

- 5 A presente invenção também fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*R*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 5,5 e 19,6.

- 10 Adicionalmente, a presente invenção fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*R*)-2,3-diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 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 e 39,0.

- 15 Além disso, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-[(*S*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 10,5, 13,7, 19,0 ou 23,6.

- 20 Também fornecida pela presente invenção é Forma I cristalina *N*-[(*S*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 10,5, 13,7, 19,0 e 23,6.

- 25 Além disso, a presente invenção fornece uma Forma I cristalina *N*-[(*S*)-2,3-diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 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 e 44,600.

- 30 A presente invenção também fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*S*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando radiação de $\text{CuK}\alpha$: 5,6 ou 19,6.

Adicionalmente, a presente invenção fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*S*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo pelo menos um dos valores 2θ a seguir medidos usando CuK α radiação: 5,6 e

5 19,6.

Além disso, a presente invenção fornece uma Forma II cristalina *N*-[(*S*)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida tendo uma difração de pó de difração de raios X contendo os valores 2θ a seguir medidos usando radiação de CuK α : 5,6, 10,7, 16,5, 19,6, 20,9, 22,0,

10 23,7, 24,2, 25,0, 26,2, 27,7, 28,0, 29,1, 31,7, 32,8, 33,3, 34,1, 42,0 e 42,3.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A invenção é também descrita pelos exemplos não limitativos a seguir que referem às Figuras 1 a 6 em anexo, particularidades resumidas destas estão dadas abaixo.

15 Figura 1

Difratograma da Forma I *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 350 giros por segundo (cps))

20 Figura 2

Difratograma da Forma II de *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 1200 cps)

Figura 3

Difratograma da Forma I *N*-[(*R*)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 600 cps).

25

Figura 4

Difratograma da Forma II *N*-[(*R*)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 1250 cps).

30

Figura 5

Difratograma da Forma I *N*-[(*S*)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-difluór-

2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 2600 cps).

Figura 6

Difratograma da Forma II N-[(S)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-difluor-
5 2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (eixo Y = 0 para intensidade máxima de cerca de 700 cps).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Certos termos são definidos abaixo e pelo seu uso ao longo desta divulgação.

10 Os termos "halógeno" ou "halo" na presente invenção referem-se a um átomo de flúor, bromo, cloro e iodo ou fluoro, bromo, cloro e iodo. Por exemplo, os termos flúor e fluoro, por exemplo, são aqui entendidos ser equivalentes.

15 Grupos de alquila, como "alquila C₁₋₈", incluem cadeias alifáticas (isto é, estruturas de radical de hidrocarbila ou hidrocarboneto contendo átomos de hidrogênio e carbono) com valência livre. Os grupos alquila são entendidos incluir estruturas de cadeia reta ou ramificada. Exemplos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, n-butila, isobutila, t-butila, pentila, iso-
20 pentila, 2,3-dimetilpropila, hexila, 2,3-dimetilexila, 1,1-dimetilpentila, heptila, octila e outros. O termo "alquila C₁₋₈" inclui dentro de sua definição os termos "alquila C₁₋₆", "alquila C₁₋₅", "alquila C₁₋₄" e "alquila C₁₋₃".

Os grupos alquila podem ser substituídos por 1, 2, 3 ou mais substituintes que são independentemente selecionados de halo (fluoro, clo-
25 ro, bromo ou iodo), ciano, hidróxi, amino, alcóxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquila, arila, arilóxi, arilalquilóxi, radical heterocíclico e (radical heterocíclico)óxi. Exemplos específicos incluem fluorometila, hidroxietila, 2,3-diidro-
xietila, (2 ou 3-furanil)metila, ciclopropilmetila, benziloxietila, (3-piridinil)-
metila, (2 ou 3-furanil)metila, (2-tienil)etila, hidroxipropila, aminocicloexila, 2-
30 dimetilaminobutila, metoximetila, N-piridinietila, dietilaminoetila e ciclobutil-
metila.

O termo "alcóxi" como aqui usado refere-se a uma cadeia de alquila reta ou ramificada ligada a um átomo de oxigênio. O termo "alcóxi C₁.

8" como aqui usado refere-se a uma cadeia de alquila reta ou ramificada tendo de um a oito átomos de carbono ligados a um átomo de oxigênio. Os grupos alcóxi C_{1-8} típicos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, t-butóxi, pentóxi e outros. O termo "alcóxi C_{1-8} " inclui dentro de sua definição os termos "alcóxi C_{1-6} " e "alcóxi C_{1-4} ".

Os grupos de alquênila são análogos aos grupos de alquila, mas tem pelo menos uma ligação dupla (dois átomos de carbono de sp^2 adjacentes). Dependendo da colocação de uma ligação dupla e dos substituintes, se houver, a geometria da ligação dupla pode ser *entgegen* (E) ou *zusammen* (Z), *cis* ou *trans*. Semelhantemente, os grupos alquinila têm pelo menos uma ligação tripla (dois átomos de carbono de sp adjacentes). Os grupos alquênila e alquinila não saturada podem ter uma ou mais ligações duplas ou triplas, respectivamente, ou uma mistura destas, como grupos alquila, grupos insaturados podem ser cadeia reta ou ramificada e eles podem ser substituídos conforme descrito tanto no acima para os grupos alquila quanto em toda a divulgação, por exemplo. Exemplos de alquênilas, alquínilas e formas substituídas incluem *cis*-2-butenila, *trans*-2-butenila, 3-butenila, 3-fenil-2-propinila, 3-(2'-fluorofenil)-2-propinila, 3-metil(5-fenil)-4-pentinila, 2-hidróxi-2-propinila, 2-metil-2-propinila, 2-propenila, 4-hidróxi-3-butenila, 3-(3-fluorofenil)-2-propinila e 2-metil-2-propenila. Na fórmula I, o termo "alquênila" inclui alquênila C_{2-6} ou alquênila C_{2-4} .

Os grupos cicloalquila, como cicloalquila C_{3-10} , referem-se a uma estrutura de anel de hidrocarboneto saturado contendo de 3 a 10 átomos. Os grupos cicloalquila C_{3-10} típicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclobutila e outros.

O termo "arila" significa um grupo carbocíclico aromático insubstituído tendo um único anel (por exemplo, fenila), anéis múltiplos, (por exemplo, bifenila) ou anéis múltiplos condensados em que pelo menos um é aromático (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidronaftila, naftila, antrila ou fenantrila). O grupo arila pode ser opcionalmente substituído por entre 1 e 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de hidróxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, halógeno, ciano, (C_{1-3}) alcóxi, COOR, OCO-

Ra, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄ e SO₂NraRb onde Ra e Rb são independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₄,

O termo "ariloxi" como aqui usado refere-se a um grupo de arila ligado a um átomo de oxigênio.

5 Como usado aqui, o termo "heterociclo", "heterociclo C₂₋₇", "heteroarila C₂₋₇" na presente invenção se referem um anel monocíclico de 5, 6 ou 7 membros estável ou bicíclico de 7 a 10 membros que é saturado ou insaturado, e consiste de átomos de carbono e de um a quatro heteroátomos selecionado do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O anel
10 heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que dá uma estrutura estável.

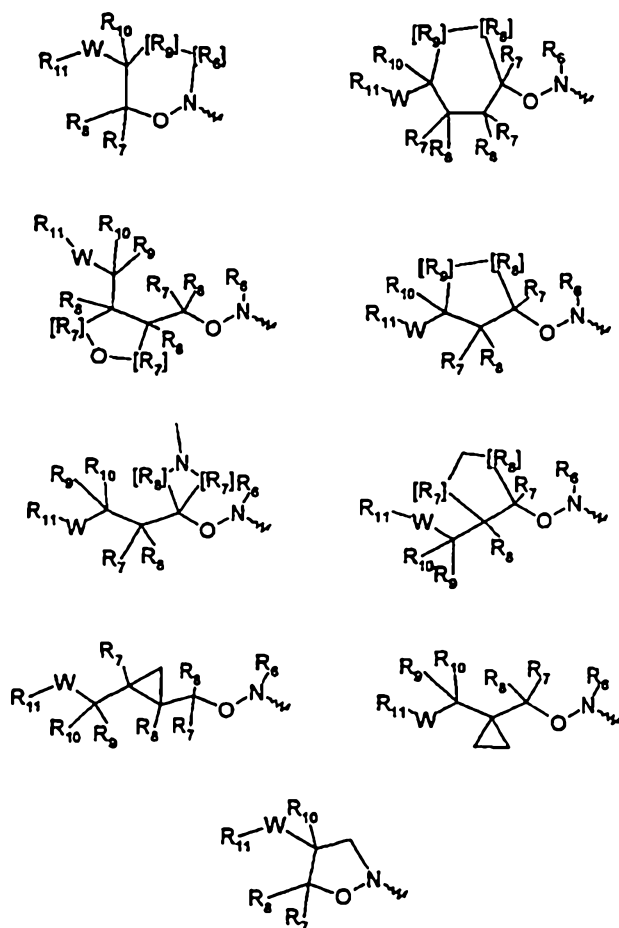
Os radicais heterocíclicos, que incluem mas não são limitados a heteroarilas, incluem: furila, (is)oxazolila, isoxazolila, tiofenila, tiazolila, pirrolila, imidazolila, 1,3,4-tiazolila, tetrazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila,
15 indolila e suas contrapartes não aromáticas. Outros exemplos de radicais heterocíclicos incluem tienila, piperidila, quinolila, isotiazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, tetraidrofurila, tetraidropirrolila, pirrolidinila, octaidroindolila, octaidrobenzotiofuranila, octaidrobenzofuranila, (iso)quinolinila, naftiridinila, benzimidazolila e benzoxazolila.

20 Formas mais gerais de radicais de hidrocarboneto substituído incluem hidroxialquila, hidroxialquenila, hidroxialquinila, hidroxicicloalquila, hidroxiarila e formas correspondentes para os prefixos amino, halo (por exemplo, fluoro, cloro ou bromo), nitro, alquil, fenil, cicloalquila e assim por
25 diante, ou combinações dos substituintes. De acordo com a fórmula (I), portanto, as alquilas substituídas incluem, mas não são limitadas a hidroxialquila, alcóxialquila, aminoalquila, nitroalquila, haloalquila, cianoalquila, alquilalquila (alquila ramificadas, tais como metilpentila), (cicloalquil)alquila, fenilalquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila, arilalquila, ariloxialquila, arilalquiloxialquila, (radical heterocíclico)alquila e (radical heterocíclico)
30 oxialquila. A fórmula I assim inclui hidroxialquila, hidroxialquenila, hidroxialquinila, hidroxicicloalquila, hidroxiarila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, aminocicloalquila, aminoarila, alquilalquenila, (alquilaryl)alquila,

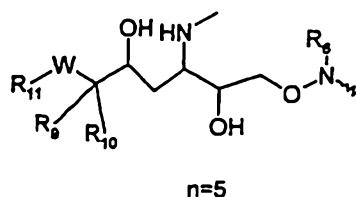
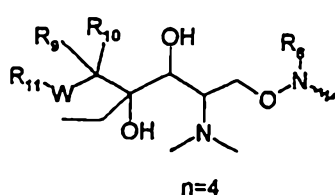
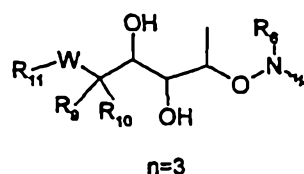
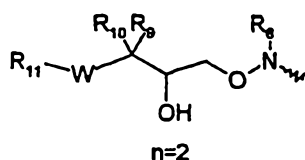
(haloaril)alquila, (hidroxiaril)alquinila e assim sucessivamente. R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} incluem hidroxi(C_{1-8})alquila, (C_{1-5})alcóxi(C_{1-5})alquila, aminoalquila, (por exemplo, $[(C_{1-4})\text{alquil}]_2\text{aminometil}$), peralo(C_{1-3})alquila (por exemplo, trifluorometila ou trifluoroetila), (C_{2-7})heterociclo(C_{1-5})alquila e ariloxi(C_{1-5})alquila.

- 5 Semelhantemente, R_{10} inclui hidroxi(C_{1-8})alquila, (C_{1-5})alcóxi(C_{1-5})alquila e trifluoro(C_{1-6})alquila.

Exemplos representativos da união independente de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} para completar um anel cíclico de 3-10 membros opcionalmente contendo heteroátomos adicionais selecionados de O, S, NH ou N-alquila são demonstrados nos fragmentos abaixo mostrados.



Exemplos representativos da fórmula I onde R_7 e R_8 são independentemente selecionados para $n > 1$ são ilustrados nos fragmentos abaixo mostrados. Os fragmentos abaixo também mostram que onde $n > 1$, R_7 e R_8 são independentemente selecionados para cada unidade de (CR_7R_8) .



5 A presente invenção inclui os hidratos e os sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos compostos definidos pela fórmula I. Os compostos desta invenção podem possuir um grupo funcional suficientemente básico, e conseqüentemente reagir com qualquer um de vários ácidos inorgânicos ou orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável.

10 O termo "sal farmaceuticamente aceitável" como aqui usado, refere-se aos sais dos compostos da fórmula que são substancialmente não tóxicos a organismos vivos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles sais preparados pela reação dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Tais

15 sais são também conhecidos como sais de adição de ácido. Tais sais incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que são conhecidos ao artesão habilitado.

Os ácidos comumente empregados para formar sais de adição de ácido são ácidos inorgânicos tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros, e os sais

20 orgânicos tais como ácido *p*-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, áci-

- do benzenossulfônico, ácido oxálico, ácido *p*-bromossulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido acético e outros. Exemplos de tais sais farmaceuticamente aceitáveis são os sulfato, piro-sulfato, bissulfato, sulfeto, bissulfeto, fosfato, monoidrogenfosfato, diidro-
5 genfosfato, metafosfato, pirofosfato, brometo, hidrobrometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprato, caprilato, acrilato, ascorbato, formato, hidro-
cloreto, diidrocloreto, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, glicoro-
nato, glutamato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximateato,
10 mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, hipurato, nitrato, estearato, ftalato, tereftalato, butino-1,4-dioato, butino-1,4-dicarboxilato, he-
xino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilben-
zoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, ftalato, *p*-toluenossulfonato, *p*-bromobenzenossulfo-
15 nato, *p*-clorobenzenossulfonato, xilenossulfaonto, fenilacetato, trifluoroace-
tato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxiburirato, glicolato, tartrato, semi-tartrato, benzenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfo-
nato, propanossulfonato, hidoxietanossulfonato, 1-naftalenossulfonato, 2-naftalenossulfonato, 1,5-naftalenodissulfonato, mandelato, tartarato e outros.
20 Um sal farmaceuticamente aceitável preferido é hidrocloreto.

- Deve ser reconhecido que o contraíon particular formando uma parte de qualquer sal desta invenção é usualmente não de uma natureza crítica, desde que o sal como um todo seja farmaceuticamente aceitável e desde que o contraíon não contribua qualidades indesejáveis ao sal como
25 um todo. É também entendido que tais sais podem existir como um hidrato.

- Como aqui usado, o termo "estereoisômero" refere-se a um composto feito dos mesmos átomos pelas mesmas ligações mas tendo dife-
rentes estruturas tridimensionais que não são permutáveis. As estruturas tridimensionais são chamadas configurações. Como aqui usado, o termo
30 "enantiômero" refere-se a cada um dos dois estereoisômeros cujas moléculas são não imagens de espelho não superimpostas uma da outra. O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual quatro grupos dife-

rentes estão ligados. Como aqui usado, o termo "diastereoisômero" refere-se aos estereoisômeros que não são enantiômeros. Os termos "racemato" ou "mistura racêmica" refere-se a uma mistura de enantiômeros.

Os enantiômeros dos compostos da presente invenção podem ser resolvidos por alguém de habilidade usual na técnica usando técnicas padrões bem conhecidas na técnica, como aquelas descritas por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981. Exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia de quiral.

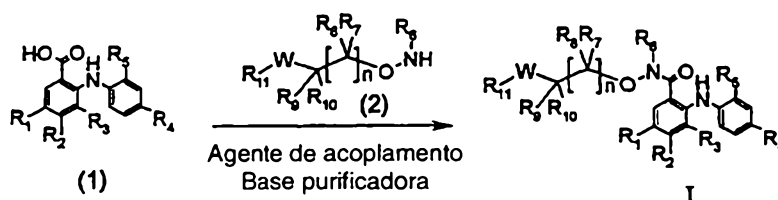
Alguns dos compostos da presente invenção tem um ou mais centros quirais e podem existir em uma variedade de configurações estereoisoméricas. Como uma consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem como racematos, misturas de enantiômeros e como enantiômeros individuais, bem como diastereoisômeros e misturas de diastereoisômeros. Todos tais racematos, enantiômeros e diastereoisômeros estão dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem ser preparados por técnicas e procedimentos facilmente disponíveis a alguém de habilidade usual na técnica, por exemplo, seguindo os procedimentos expostos nos Esquemas a seguir. Estes esquemas não são intencionados a limitar o escopo da presente invenção de forma alguma. Todos os substituintes, a menos que do contrário indicado, são anteriormente definidos. Os reagentes e materiais de partida são facilmente disponíveis a alguém de habilidade usual na técnica.

Os compostos da fórmula I são em geral obtidos pela união de ácidos 2-(arilamino)-benzóicos (1) com alcoxiaminas (2) pela reação de um agente de acoplamento de peptídeo na presença de uma base, como mostrado no Esquema 1. Os agentes de acoplamento preferidos incluem cloreto de difenilfosfínico (DPP-Cl), hexafluorofosfato de benzotriazol-il-óxi-tripirolidinofosfônio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tri(dimetilamino)fosfônio (BOP), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) ou 1,1'-carbonildimidazol (CDI). As bases preferidas incluem diisopropiletilamina, trietilamina, 4-metil-

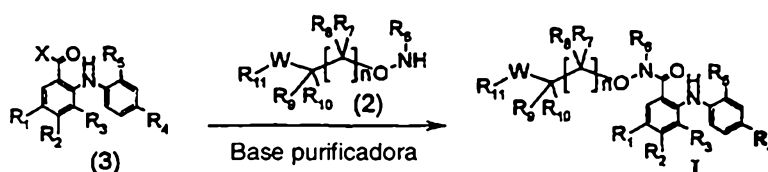
morfolina ou piridina ou uma piridina substituída, por exemplo, 4-dimetilaminopiridina ou 2,6-dimetilpiridina. Os solventes preferidos são solventes apróticos polares tais como diclorometano, tetraidrofurano ou dimetilformamida. As reações são em geral realizadas em uma temperatura entre cerca de -78°C a cerca de 25°C, e são normalmente concluídas dentro de cerca de 2 horas a cerca de 5 dias. As amidas do produto podem ser isoladas removendo o solvente, por exemplo, mediante evaporação sob pressão reduzida, e também purificado, se desejado, por métodos padrões tais como cromatografia, cristalização ou destilação.

10

ESQUEMA 1:PREPARAÇÃO GERAL DE BENZAMIDAS DE ÁCIDOS BENZÓICOS

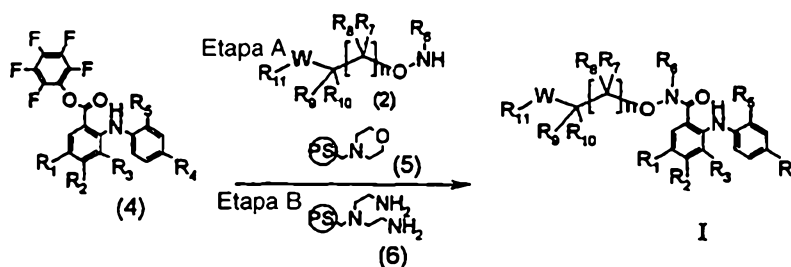
Alternadamente, os compostos divulgados são também em geral preparados conforme mostrado no Esquema 2 pelo contato de alcoxi-
 amina (2) com derivados de ácido benzóico "ativados" (3), em que o grupo
 de ativação "X" completa um haleto de ácido, anidrido, anidrido misturado ou
 um éster ativado, como um éster de pentafluorofenila, éster de nitrofenila ou
 tioéster. Bases preferidas incluem diisopropiletilamina, trietilamina, 4-
 metilmorfolina, imidazol, piridina ou uma piridina substituída, por exemplo, 4-
 dimetilaminopiridina ou 2,6-dimetilpiridina. Os solventes preferidos são sol-
 ventes apróticos polares como diclorometano, tetraidrofurano ou dimetilfor-
 mamida. Estas estratégias sintéticas que são adequadas para métodos sin-
 téticos ou convencionais ou combinatórios (síntese paralela) são também
 exemplificadas nos exemplos abaixo.

ESQUEMA 2:
PREPARAÇÃO GERAL DE BENZAMIDAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO
BENZÓICO "ATIVADOS"



- Os métodos combinatórios preferidos estão esboçados no Esquema 3, em que os compostos da fórmula I são obtidos pela reação de um excesso de ésteres de pentafluorofenila (4) com alcoxiaminas (2) na presença de 4-metilmorfolina suportada em polímero (PS) (5) em dimetilformamida com agitação mecânica. Após um período de reação de cerca de 16 a 72 horas, a amina suportada por polímero (6) é adicionada com diclorometano. Após um adicional de várias horas de agitação mecânica, alvos I são obtidos por filtração, evaporação do solvente e purificação cromatográfica.

ESQUEMA 3:
PREPARAÇÃO COMBINATÓRIA GERAL DE BENZAMIDAS DE ÉSTERES
DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO BENZÓICO



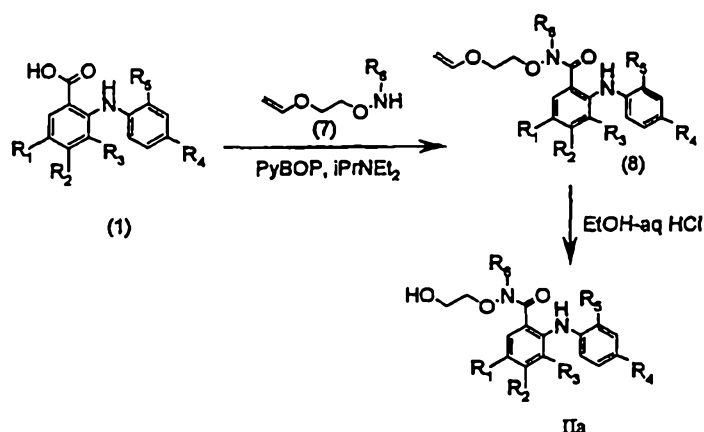
- Para a preparação dos compostos da fórmula I em que R_{11} = hidrogênio, modos sintéticos preferidos podem utilizar um reagente da fórmula (2), em que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} são definidos como para a fórmula I, acima e R_{11} é um grupo de proteção de hidroxila ($W = O$) ou amino ($W = NRa$) padrão. Em tais exemplos, os esquemas gerais 1-3, acima, podem ser

modificados para incluir uma remoção padrão do dito grupo de proteção. Os grupos de proteção adequados incluem, mas não são limitados a éteres de vinila, éteres de silila, acetais, acetonídeos e carbamatos. Exemplos de tais modificações são abaixo esboçados.

- 5 Conforme ilustrado no Esquema 4, os compostos preferidos da fórmula IIa podem ser obtidos pela reação de ácidos benzóicos (1) com éter de vinila (7), um agente de acoplamento de peptídeo (por exemplo, PyBOP) e uma base (por exemplo, diisopropiletilamina) para render amida de éter de vinila (8). Outro tratamento de éter de vinila (8) com ácido rende os com-
- 10 postos da fórmula IIa.

ESQUEMA 4:

PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE BENZAMIDAS HIDROXILADAS USANDO UM ÉTER DE VINILA COMO O GRUPO DE PROTEÇÃO DE HIDROXILA



- 15 Como abaixo mostrado no Esquema 5, os compostos preferidos da fórmula IIb podem também ser obtidos pela reação de ácidos benzóicos (1) com um grupo de proteção adequado, como éter de terc-butildimetilsilila (9), na presença um agente de acoplamento de peptídeo (por exemplo, PyBOP) e uma base de amina terciária (por exemplo, diisopropiletilamina)
- 20 para render amida de éter de terc-butildimetilsilila (10). Outro tratamento de éter de silila (10) com ácido em um solvente prótico rende os compostos da

fórmula IIb.

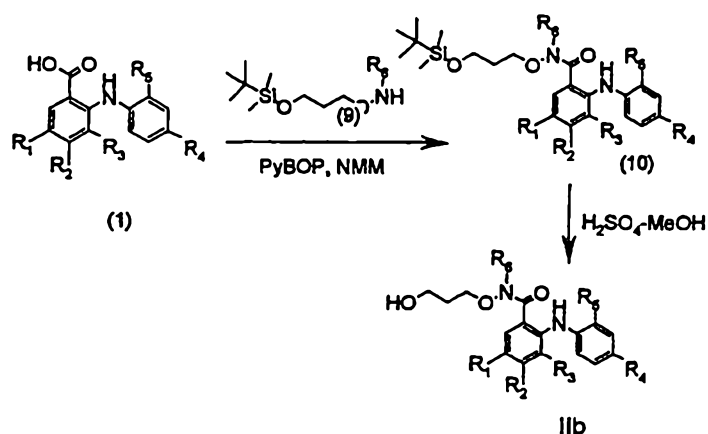
ESQUEMA 5:

PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE BENZAMIDAS HIDROXILADAS

USANDO UM ÉTER DE SILILA COMO UM GRUPO DE PROTEÇÃO

DE A HIDROXILA

5

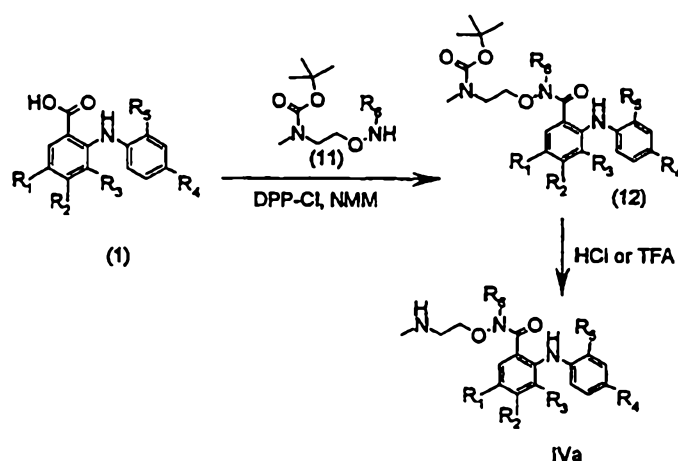


Os compostos preferidos da fórmula IVa podem ser preparados através de métodos semelhantes, conforme ilustrado no Esquema 6. Por exemplo, o tratamento de ácidos benzóicos (1) com carbamato (11) na presença de um agente de acoplamento de peptídeo, por exemplo, cloreto difenilfosfínico (DPP-Cl), na presença de uma base de amina terciária, por exemplo, 4-metilmorfolina (NMM) rende amida de carbamato (12). Tratamento subsequente de (12) com um ácido adequado, por exemplo, ácido trifluoroacético ou cloreto de hidrogênio, dá origem às aminas da fórmula geral IVÃ, que podem ser isoladas como sais ácidos ou podem ser neutralizadas sob condições padrões para render bases livres.

10

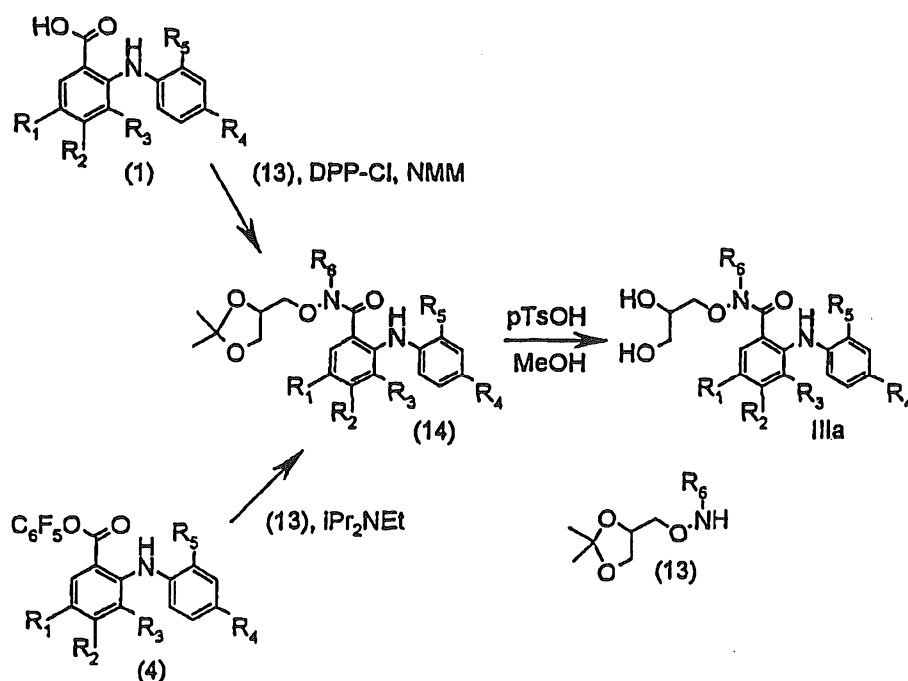
15

ESQUEMA 6:
PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE BENZAMIDAS SUBSTITUÍDOS
POR AMINO USANDO UM CARBAMATO DE TERC-BUTILA
COMO UM GRUPO DE PROTEÇÃO



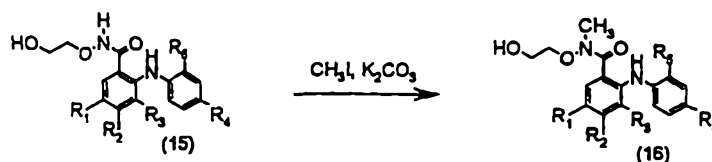
- 5 Outros exemplos do uso das estratégias do grupo de proteção são ilustrados na síntese de compostos preferidos da fórmula IIIa mostrada no Esquema 7. Acetonídeo-amidas (14) são obtidos facilmente pela união de acetonídeo (13) com ácido benzóico (1) na presença de um agente de acoplamento de peptídeo (por exemplo, DPP-Cl) e uma base terciária, por exemplo, 4-metilmorfolina (NMM). Alternadamente, eles podem estar preparados de acordo com Esquema 2 pelo tratamento dos ésteres de pentafluorofenila de ácido benzóico (4) com acetonídeo (13) na presença de uma base de amina terciária (por exemplo, diisopropiletilamina). A conversão das amidas de acetonídeo (14) nos compostos preferidos IIIa pode ser realizada
- 10
- 15 por meio do tratamento sob condições de hidrólise ácida padrão, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico em metanol.

ESQUEMA 7:
PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE BENZAMIDAS
DIIDROXILADAS USANDO UM ACETONÍDEO
COMO O GRUPO DE PROTEÇÃO DE DIOL



- 5 Os compostos da fórmula I podem também ser preparados pela modificação de outros compostos da fórmula I. Por exemplo, os compostos da fórmula I, onde $R_6=H$ (15) pode ser convertido nos compostos da fórmula I, onde $R_6=\text{alquila}$ (16) por tratamento com agentes de alquilação (por exemplo, iodometano) na presença de uma base (por exemplo, carbonato de potássio). Alternadamente, os compostos da fórmula I, onde $R_{11} = H$ (17) podem ser convertidos nos compostos da fórmula I, onde $R_{11} = \text{alquilcarbonila}$ (18) por tratamento com um cloreto ácido (por exemplo, cloreto de acetila) e uma base, como trietilamina. Adicionalmente, um composto da fórmula I, onde $R_4=H$ (19) pode ser preparado de um composto da fórmula I, onde $R_4=\text{lodo}$ (20). Ilustrações destes exemplos são encontrados nos Esquemas 8-10.
- 10
- 15

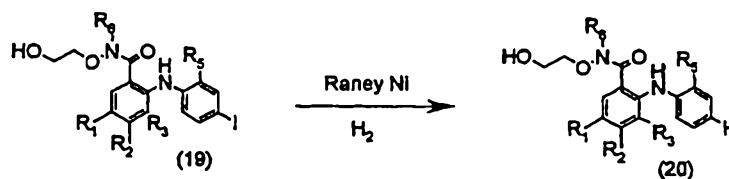
ESQUEMA 8:
PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE BENZAMIDAS TERCIÁRIAS
MEDIANTE N-ALQUILAÇÃO



ESQUEMA 9:
PREPARAÇÃO REPRESENTATIVA DE ACETATO MEDIANTE
ACETILAÇÃO



ESQUEMA 10:
HIDROGENÓLISE REPRESENTATIVA DE IODETOS DE ARILA



Os compostos específicos fornecidos pela invenção incluem:

- 10 Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-
 propóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-1-metil-
 15 etóxi)benzamida

- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida
- 5 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- 15 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 25 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4,5-Trifluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- 30 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

- 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 3,4,5-Trifluor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5 3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3fenóxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 10 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 15 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3morfolin-4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 20 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 25 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida
- 30 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida

- 5-Bromo-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 10 3,4-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 15 3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 20 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3fenóxi-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 25 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3morfolin-4-il-propóxi)-benzamida
- 30 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-2,2dimetil-propóxi)-benzamida

- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5 5-Cloro-3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
- 5-Cloro-3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 10 5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 15 5-Cloro-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 25 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-propoxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 30 3,4-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida

- 3,4,5-Trifluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metoxietóxi)-etóxi]-benzamida
- 5 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluór-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-Difluór-N-[2-(2-metoxietóxi)-etóxi]-benzamida
- 10 Adicionalmente, as reivindicações fornecem os compostos a seguir:
- 5-Bromo-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida,
- 15 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida,
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluór-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida,
- 5-Bromo-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida,
- 20 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida,
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida,
- 25 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida,
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida,
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-2,2dimetil-propóxi)-benzamida,
- 30 5-Bromo-3,4-Difluór-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida,

- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)benzamida,
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-Diflúor-benzamida,
- 5-Cloro-N-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida,
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidroxi-butóxi)3,4-Diflúor-benzamida,
- 5-Cloro-N-(3,4-diidroxi-butóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida,
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-[2-(2-metoxietóxi)-etóxi]-benzamida,
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metoxietóxi)etóxi]-benzamida.
- Os compostos adicionais descritos pela invenção incluem:
- 4-Flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]benzamida
- 4-Flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 4-Flúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 4-Flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-

- fenilamino)benzamida
 N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)benzamida
 4-Flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 5 metilfenilamino)-benzamida
 4-Flúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)benzamida
 4-Flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(2-metóxi-etóxi)-
 15 etóxi]benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-
 benzamida
 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-2-metil-
 propóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1-metil-
 etóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-metóxi-etóxi)-
 25 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-flúor-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-
 fluorobenzamida
 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-
 ilpropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-

- propóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-
 5 benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)-benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]benzamida
 10 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)benzamida
 15 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
 20 N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
 N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida
 25 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)benzamida
 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)benzamida
 30 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-

- fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N[2-(2-metóxi-
 etóxi)etóxi]-benzamida
 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi-4-2-(4-iodo-2-metil-
 5 fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 10 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-
 benzamida
 N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-4,5-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-
 15 fenilamino)benzamida
 -N-(2,-3-Diidróxi-propóxi)-4,5-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)benzamida
 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 20 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-
 25 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-
 propóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-[2-(2-metóxi-
 etóxi)etóxi]-benzamida
 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-
 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-

- propóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-
 5 etóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4,5-difluorobenzamida
 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4,5-difluorobenzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-3-
 15 fenoxipropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida
 20 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-
 25 benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)benzamida
 30 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)benzamida
 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-

benzamida

N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-4,5-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida

5 N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-4,5-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida

4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida

4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida

10 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida

5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida

15 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida

5-Cloro-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida

5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

20 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida

5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

25 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

5-Cloro-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida

5-Cloro-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida

30 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-

- metilfenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 10 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-propóxi-4)benzamida
- 15 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 20 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-fluorobenzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-fluorobenzamida
- 25 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 30 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-

- etóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Cloro-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-

- fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1-

- metiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-fluorobenzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-fluorobenzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-

- fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida
- 10 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 15 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)benzamida
- 20 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida
- N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 25 N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropóxi)-benzamida
- 30 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-

- dimetilpropóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metóxi-etóxi)etóxi]-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
- 10 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 15 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-3,4,5-triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 20 N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4,5-triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4il-propóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenoxipropóxi)-benzamida
- 25 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
- 30 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-

- metoxietóxi)-etóxi]-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
 10 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
 5-Cloro-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
 15 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3morfolin-4-il-propóxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3fenóxi-propóxi)-benzamida
 20 5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2dimetil-propóxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)benzamida
 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)benzamida
 25 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(2-metoxietóxi)-etóxi]-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)benzamida
 30 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)benzamida
 5-Bromo-3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-

- metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)benzamida
- 5-Bromo-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3fenóxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2dimetil-propóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxipropóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroxiciclopropilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroxiciclobutilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1,1-

- dimetiletóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-diflúor-
 5 benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)benzamida
 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-butoxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)etóxi]-benzamida
 15 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-
 25 3,4-Diflúor-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)benzamida
 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxipropóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-3-

- metilbutóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(1-hidroxíciclopropilmetóxi)-benzamida
 5 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(1-hidroxíciclobutilmetóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-diflúor-N-(1-hidroximetilpropóxi)benzamida
 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(1-hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4,5-trifluorobenzamida
 15 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)benzamida
 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)etóxi]-benzamida
 25 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-1-

- metilpropóxi)-benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,-1-dimetil-
propóxi)3,4,5-Diflúor-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-
5 metóxi-propóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-
hidroxipentilóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-triflúor-
2-hidróxi-propóxi)-benzamida
10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-
metilbutóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-4-
metilpentilóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-
15 hidroxiciclopropilmetóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidróxi-
ciclobutilmetóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-
hidroximetilpropóxi)-benzamida
20 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-
1,1 dimetil-etóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-
hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-
25 difluorobenzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-2-
metóxi-propóxi)-benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-
hidroxipentilóxi)-benzamida
30 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-
butóxi)benzamida
5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-3-

metilbutóxi)-benzamida

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-[2-(1-hidroxíciclopropil)-etóxi]-benzamida

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-

5 hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida

10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-3,4-diflúor-benzamida

15 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3metóxi-propóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-Diflúor-N-(2-hidroxipentilóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-diflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida

20 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida

25 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroxíciclopropilmetóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroxíciclobutilmetóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-hidroximetilpropóxi)-benzamida

30 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1,1 dimetil-etóxi)-benzamida

5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(1-

- hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-difluorobenzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-Difluór-N-(3-hidróxi-2metóxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidroxipentilóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-[2-(1-hidroxiciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-1,1dimetil-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-3,4-difluór-benzamida
- 3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
- 3,4-Difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-trifluór-2-hidroxipropóxi)-benzamida
- 3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
- 3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-

- metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
5 metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
10 3,4-Diflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
N-(2-Etóxi-etóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-
15 metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
20 3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
3,4-Diflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
25 metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
30 3,4-Diflúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
metilfenilamino)-benzamida
N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-

- metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
 5 3,4,5-Triflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxipropóxi)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 10 3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 15 3,4,5-Triflúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 20 3,4,5-Triflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 N-(2-Etóxi-etóxi)-3,4,5-triflúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 25 3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
 30 3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Triflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-

- metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluór-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluór-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
 5 metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluór-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluór-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 10 N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4,5-trifluór-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-
 15 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-trifluór-
 2-hidróxi-propóxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)-benzamida
 20 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-
 25 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
 fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 30 5-Cloro-3,4-difluór-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-
 metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-

benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5 5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

10 5-Cloro-3,4-difluor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida

15 5-Cloro-3,4-difluor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-1,-1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5-Cloro-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

20 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4-difluor-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida

5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

25 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5-Bromo-3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida

5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

30 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida

5-Bromo-3,4-difluor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-

- metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(1-hidroxi metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(1-hidroxi metil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 10 5-Bromo-N-(2-etóxi-etóxi-3,4-Difluor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
- 5-Bromo-3,4-Difluor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 15 5-Bromo-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 20 5-Bromo-3,4-Difluor-N[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-Difluor-N-(1-hidroxi metil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidroxi metil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida
- 25 5-Bromo-3,4-Difluor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 30 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4-difluor-2-(4-iodo-2metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Fluor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-

- fenilamino)benzamida
4-Flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
4-Flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-
5 propóxi)-benzamida
4-Flúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
4-Flúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
10 4-Flúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
4-Flúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
4-Flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
15 benzamida
4-Flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
4-Flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
20 N-(2-Etóxi-etóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
4-Flúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)benzamida
4-Flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
25 4-Flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
4-Flúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida
4-Flúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metil-
30 fenilamino)-benzamida
4-Flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-
fenilamino)-benzamida

- 4-Flúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5 4-Flúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)benzamida
- 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3,3,3-diflúor-2-hidroxi-propóxi)-benzamida
- 15 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclopropil-metóxi)benzamida
- 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 25 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclo-propóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-4-flúor-benzamida
- 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-

- benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-
benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-
5 benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-
etóxi]-benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetilciclopropil-
metóxi)-benzamida
10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidroximetilciclopropil-
metóxi)-benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-
propóxi)-benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-1-metil-
15 propóxi)benzamida
2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-
4-Flúor-benzamida
4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metóxi-
propóxi)benzamida
20 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-
benzamida
4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-
propóxi)-benzamida
4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-
25 benzamida
4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metil-
pentilóxi)benzamida
4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidróxi-ciclopropil-
metóxi)benzamida
30 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidróxi-
ciclobutylmetóxi)benzamida
4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)-

- benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-
- 5 ciclopropóxi)benzamida
- N-(2-Etóxi-etóxi)-4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-
- 10 benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 15 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil-etóxi)]-benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropil-metóxi)-benzamida
- 4-Flúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetilciclopropil-
- 20 metóxi)-benzamida
- 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida
- 4-Flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)benzamida
- 25 N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
- 30 benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxipropóxi)-benzamida

- 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5 4,5-Diflúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 10 4,5-Diflúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 15 N-(2-Etóxi-etóxi)-4,5-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 20 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 25 4,5-Diflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 4,5-Diflúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 30 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 4,5-Diflúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4,5-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-3-metoxi-propóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3,3,3-Diflúor-2-hidroxipropóxi)benzamida
- 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 15 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(1-hidroxiciclopropilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(1-hidroxiciclobutilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)benzamida
- 20 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(1-hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
- 25 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)-4,5-diflúorbenzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 30 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida

- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)etóxi]-benzamida
- 5 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida
- 10 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-benzamida
- 2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4,5-Diflúor-benzamida
- 15 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metoxi-propóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-propóxi)-benzamida
- 20 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 25 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)benzamida
- 30 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-benzamida

- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- N-(2-Etóxi-etóxi)-4,5-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 5 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metoxi-propóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 10 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)etóxi]-benzamida
- 15 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida
- 20 4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)benzamida
- N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4,5-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 25 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 30 5-Cloro-4-Flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5 5-Cloro-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-Flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 10 5-Cloro-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-N-(2-etóxi-etóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 15 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 20 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 25 5-Cloro-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-Flúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 30 5-Cloro-4-flúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)-benzamida
- 5 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 15 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)-benzamida
- 20 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi-4-fluoro-benzamida
- 25 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(6,2-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 30 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida

- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-benzamida
- 10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)benzamida
- 15 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 20 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 25 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)benzamida
- 30 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida

- 5-Cloro-N-(2-etóxi-etóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
- 5 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 10 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 15 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-benzamida
- 20 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 25 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 30 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 5-Bromo-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(1-hidróxi-ciclobutilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5 5-Bromo-4-flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 10 5-Bromo-N-(2-etóxi-etóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 15 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 20 5-Bromo-4-flúor-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)-etóxi]-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 25 5-Bromo-4-flúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
- 30 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 5 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-Flúor-N-(2-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida
- 10 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 15 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- 20 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2-etóxi-etóxi)4-fluoro-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
- 25 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 30 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida

- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-l,-1-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-benzamida
- 10 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-meto)Wpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 15 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida
- 20 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 25 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-l,-1-dimetiletóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- 30 5-Bromo-N-(2-etóxi-etóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida

- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metoxipropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)benzamida
- 5 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 10 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 15 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodofenilamino)-benzamida
- 20 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metoxipropóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 25 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-propóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 30 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida

- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi metil-propóxi)benzamida
- 5 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi metil-ciclopropóxi)-benzamida
- 10 N-(2-Etóxi-etóxi)-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metoxi-propóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 15 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidróxi-ciclopropil)etóxi]benzamida
- 20 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi metil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi metil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 25 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida
- 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metil-propóxi)benzamida
- N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 30 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metoxi-propóxi)-benzamida

- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxipropóxi)-benzamida
- 5 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metil-pentilóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-
- 10 ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)benzamida
- 15 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- N-(2-Etóxi-etóxi)-3,4,5-triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-
- 20 benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metoxi-propóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-pentilóxi)-benzamida
- 25 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metil-butóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidróxi-
- 30 ciclopropil)etóxi]-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida

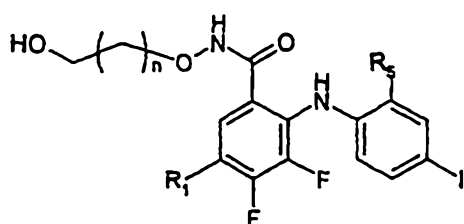
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetilpropóxi)-benzamida
- 5 3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida
- N-(2,3-Diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4,5-triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-benzamida
- 10 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 15 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4-metilpentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 20 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-propóxi)-benzamida
- 25 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 30 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-benzamida

- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 5 5-Cloro-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 5-Cloro-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
- 10 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Cloro-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-benzamida
- 15 5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida
- 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-1,1-dimetil-propóxi)-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-benzamida
- 20 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida
- 25 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-4metilpentilóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetóxi)-benzamida
- 30 5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetóxi)-benzamida

- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilpropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1,1dimetil-etóxi)-benzamida
- 5 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropóxi)-benzamida
- 5-Bromo-N-(2-etóxi-etóxi)-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-2-metóxi-propóxi)-benzamida
- 10 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-pentilóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-butóxi)benzamida
- 15 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-3-metilbutóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etóxi]-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
- 20 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)-benzamida
- 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1,1dimetil-propóxi)-benzamida
- 25 5-Bromo-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-1-metilpropóxi)-benzamida, e
- 5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-l,-1-dimetil-propoxi~-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-benzamida.

- Os compostos preferidos são aqueles da fórmula I em que R₁ é
- 30 hidrogênio ou halógeno; e mais preferivelmente, hidrogênio, F, Br ou Cl; e mais preferivelmente, hidrogênio; R₂ e R₃ são fluoro; R₄ é hidrogênio, iodo, bromo, cloro ou flúor; e mais preferivelmente hidrogênio, iodo, cloro ou flúor;

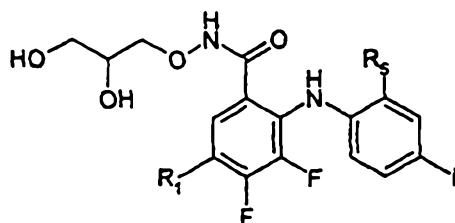
- e mais preferivelmente é iodo; R_5 é fluoro, cloro ou metila; mais preferivelmente é fluoro ou cloro; e mais preferivelmente é fluoro; n é 1 ou 2; ou combinações destes. Os compostos preferidos são inibidores seletivos de MEK.
- Os compostos mais preferidos inclusos são aqueles em que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são hidrogênio, W é oxigênio e n é 1 ou 2 e também aqueles em que, R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} e R_{11} são hidrogênio, W é oxigênio, n é 2 e $R_8(1)$ é hidrogênio e $R_8(2)$ é hidróxi. Tais compostos têm as fórmulas II e III.



II

em que

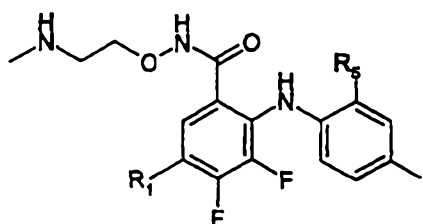
- R_1 é hidrogênio ou halógeno;
 R_5 é flúor, cloro ou metila; e
 n é 1 ou 2.



III

em que

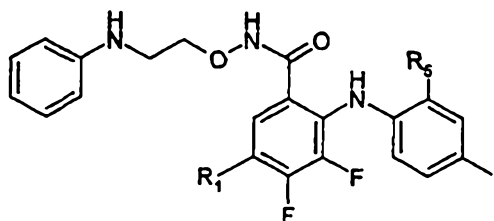
- R_1 é hidrogênio ou halógeno; e
 R_5 é flúor, cloro ou metila.
- Outros compostos mais preferidos são aqueles da fórmula I em que R_1 é hidrogênio ou halo como F, Br ou Cl; R_2 e R_3 são fluoro; R_4 é iodo; R_5 é fluoro, cloro ou metila; n é 1; R_6 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{10} são hidrogênio, W é NR_a e R_a é H; R_{11} é metila ou fenila; e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Estes compostos têm as fórmulas IV e V.



em que

R₁ é hidrogênio ou halógeno; e

R₅ é flúor, cloro ou metila.



em que

5 R₁ é hidrogênio ou halógeno; e

R₅ é flúor, cloro ou metila.

Os compostos preferidos da presente invenção incluem, mas não são limitados aos compostos a seguir:

10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida;

3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida;

N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida;

15 5-Cloro-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida;

5-Cloro-N-((R)2,3-diidróxi-propóxi)3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida;

20 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metilamino-etóxi)-benzamida; hidrocloreto;

N-((R)-2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-

fenilamino)benzamida;

N-((S)-2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-Flúor-4-iodo-fenilamino)benzamida;

5 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-((S)-2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida;

5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-((R)-2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-Diflúor-benzamida;

5-Cloro-N-((S)-2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida;

10 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-hidroximetiletóxi)-benzamida; e

5-Cloro-3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etóxi)-benzamida.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece Forma I e Forma II cristalina de N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida, (doravante chamado "Forma I do Composto A" e "Forma II do Composto A", respectivamente) ou hidratos destes, Forma I cristalina e Forma II de N-[(R)-2,3-diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (doravante chamado "Forma I do Composto B" e "Forma II do Composto B", respectivamente) ou hidratos destes e Forma I cristalina e Forma II de N-[(S)-2,3-diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (doravante chamado "Forma I do Composto C" e "Forma II do Composto C", respectivamente) ou hidratos destes.

A presente invenção também fornece Forma I cristalina e Forma II do Composto A ou hidratos destes, Forma I cristalina e Forma II do Composto B ou hidratos destes e Forma I cristalina ou Forma II do Composto C ou hidratos destes (doravante referidos coletivamente como "formas de cristal" ou "formas cristalinas" da presente invenção, a menos que do contrário especificado) que são úteis como agentes farmacêuticos, para métodos para sua produção e isolamento, para composições farmacêuticas que incluem estes compostos e um portador farmacêuticamente aceitável e para métodos farmacêuticos de tratamento. Os novos compostos cristalinos da

presente invenção são úteis como inibidor de MEK.

As formas cristalinas fornecidas pela presente invenção podem ser caracterizadas por seus padrões de difração de pó de raios X.

A Forma I cristalina e Forma II do Composto A, Forma I cristalina e Forma II do Composto B e Forma I cristalina e Forma II do Composto C foram caracterizadas seu padrão de difração de pó de raios X. Assim, os padrões de difração de raios X das formas de cristal da presente invenção foram medidos em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de $\text{CuK}\alpha$.

EQUIPAMENTO

Difratômetro Rigaku Ultima + com uma interface equipada com autoprovedor de 6 posições, software = RigMeas v2.0 (Rigaku, dezembro de 1995) e JADE 3.1 (Materials Data, Inc.).

Radiação de $\text{CuK}\alpha$ (40 mA, 40 kV, $\lambda = 1,5419 \text{ \AA}$). Fendas I e II a $0,5^\circ$, fenda III a $0,3^\circ$.

METODOLOGIA

O padrão de sílica é operado uma vez por semana para avaliar o alinhamento de tubo de raios X.

Varredura acoplada $\theta/2\theta$ contínua: $3,00^\circ$ a $50,00^\circ$ em 2θ , taxa de varredura de $1^\circ/\text{min}$: 1,0 seg/etapa $0,04^\circ$.

Amostra extraída do vaso e comprimida em silício de base zero em recipiente de alumínio. Extensão da amostra 5 mm.

As amostras são armazenadas e operadas em temperatura ambiente.

As amostras sendo giradas a 40 rpm em volta do eixo vertical durante a coleta de dados.

A Tabela 1 lista o padrão de difração de raios X para Forma I cristalina do Composto A, expresso em termos dos 2-teta (" 2θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de $>10\%$ medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de $\text{CuK}\alpha$. Deve ser observado que os números não arredondados, gerados por computador, estão listados na Tabela 1.

TABELA 1

2 Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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	3,3237	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

A Tabela 2 lista o padrão de difração de raios X para Forma II cristalina do Composto A, expresso em termos do 2-teta ("2 θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de >10% medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de CuK α . Deve ser observado que os números não arredondados, gerados

por computador, estão listados na Tabela 2.

TABELA 2

2-Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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

5 A Tabela 3 lista o padrão de difração de raios X para Forma I cristalina do Composto B, expresso em termos do 2-teta ("2 θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de >10% medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de CuK α . Deve ser observado que os números não arredondados, gerados por computador, estão listados na Tabela 3.

TABELA 3

2-Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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

A Tabela 4 lista o padrão de difração de raios X para Forma II cristalina do Composto B, expresso em termos do 2-teta ("2 θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de >10% medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de CuK α . Deve ser observado que os números não arredondados, gerados

por computador, estão listados na Tabela 4.

TABELA 4

2-Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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

5 A Tabela 5 lista o padrão de difração de raios X para Forma I cristalina do Composto C, expresso em termos do 2-teta ("2 θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de >10% medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de CuK α . Deve ser observado que os números não arredondados, gerados por computador, estão listados na Tabela 5.

TABELA 5

2-Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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	1'8,3
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

5 A Tabela 6 lista o padrão de difração de raios X para Forma II cristalina do Composto C, expresso em termos do 2-teta ("2 θ "), espaçamentos d ou d(A) e intensidades relativas por área de pico com uma intensidade relativa de >10% medida em um difratômetro Rigaku Ultima + com radiação de CuK α . Deve ser observado que os números não arredondados, gerados por computador, estão listados na Tabela 6.

TABELA 6

2-Teta	d(A)	Intensidade relativa (>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

As formas cristalinas da presente invenção podem existir em formas anidras como também formas hidratadas. Em geral, as formas hidratadas, são equivalentes às formas não hidratadas e são intencionadas a ser abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma I cristalina do Composto A que compreende cristalizar o Composto A de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma I cristalina do Composto A.

As condições precisas sob as quais a Forma I cristalina do Composto A é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é

possível dar vários métodos que foram observados ser adequados na prática. A Forma I desejada pode ser obtida colocando em suspensão o sólido em um solvente adequado, como etanol e precipitar com água; dissolver o sólido em uma quantidade mínima de um solvente fervente, como etanol e acrescentar água ao solvente fervente; e dissolver o sólido em uma quantidade mínima de ferver solvente, como acetato de etila e adicionar um solvente adequado, como heptano para o solvente fervente, como é mais completamente exposto no Exemplo 39A abaixo.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma II cristalina do Composto A que compreende cristalizar Composto A de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma II cristalina do Composto A.

As condições precisas sob as quais a Forma II cristalina do Composto A é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é possível dar vários métodos que foram observados ser adequados na prática. A Forma II desejada pode ser obtida colocando em suspensão o sólido em um solvente adequado, como acetato de etila/hexanos ou colocando a suspensão o sólido em um solvente adequado, como heptano -CH₂Cl₂ (1:1); como é mais completamente exposto no Exemplo 39 abaixo.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma I cristalina do Composto B que compreende cristalizar o Composto B de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma I cristalina do Composto B.

As condições precisas sob as quais a Forma I cristalina do Composto B é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é possível dar um método que foi observado ser adequado na prática. A Forma I desejada pode ser obtida colocando em suspensão o sólido em hexano-AcOEt. Um procedimento mais detalhado é exposto no Exemplo 49 abaixo.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma II cristalina do Composto B que compreende cristalizar o Composto B de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma II cristali-

na do Composto B.

As condições precisas sob as quais a Forma II cristalina do Composto B é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é possível dar um método que foi observado ser adequado na prática. O Forma II desejada pode ser obtida colocando em suspensão o sólido em acetato de etila e heptano ou colocando em suspensão o sólido em hexano-AcOEt, como é mais completamente exposto nos Exemplos 49 e 49A abaixo.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma I cristalina do Composto C que compreende cristalizar o Composto C de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma I cristalina do Composto C.

As condições precisas sob as quais a Forma I cristalina do Composto C é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é possível dar um método que foi observado ser adequado na prática. A Forma I desejada pode ser obtido colocando em suspensão o sólido em hexano-AcOEt. Um procedimento mais detalhado é exposto no Exemplo 50 abaixo.

A presente invenção fornece um processo para a preparação da Forma II cristalina do Composto C que compreende cristalizar o Composto C de uma solução em solventes sob condições que rendem a Forma II cristalina do Composto C.

As condições precisas sob as quais a Forma II cristalina do Composto C é formado podem ser determinadas empiricamente e apenas é possível dar um método que foi observado ser adequado na prática. A Forma II desejada pode ser obtida colocando em suspensão o sólido em acetato de etila e heptano ou colocando em suspensão o sólido em hexano-AcOEt, como é mais completamente exposto nos Exemplos 50 e 50A abaixo.

Como aqui usado, o termo "paciente" refere-se a qualquer animal de sangue quente como, mas não limitado ao homem, cavalo, cachorro, porquinho-da-índia ou rato. Preferivelmente, o paciente é humano.

O termo "tratar" para os propósitos da presente invenção refere-se à profilaxia ou prevenção, melhora ou eliminação de uma condição designada uma vez a condição tenha sido estabelecida.

Os inibidores MEK 1 ou MEK 2 seletivos são aqueles compostos que inibem as enzimas MEK 1 ou MEK 2, respectivamente, sem substancialmente inibir outras enzimas como MKK3, PKC, Cdk2A, fosforilase cinase, EGF, e cinases de receptor PDGF e C-src. Em geral, os inibidores de MEK 1 ou MEK 2 seletivos tem um IC_{50} para MEK 1 ou MEK 2 que é pelo menos um quinto (1/50) daquele de seu IC_{50} para uma das outras enzimas acima nomeadas. Preferivelmente, um inibidor seletivo tem um IC_{50} que é pelo menos 1/100, mais preferivelmente 1/500 e até mesmo mais preferivelmente 1/1000, 1/5000 ou menos que aquele de seu IC_{50} ou um ou mais das enzimas acima nomeadas.

As composições divulgadas são úteis tanto como tratamentos profiláticos e terapêuticos para doenças ou condições relacionadas com a hiperatividade de MEK, como também doenças ou condições moduladas pela cascata de MEK. Exemplos incluem, mas não são limitados, acidente vascular cerebral, choque séptico, insuficiência cardíaca, osteoartrite, artrite reumatóide, rejeição de transplante de órgão e uma variedade de tumores como ovariano, pulmonar, pancreático, cerebral, prostático e colorretal.

A invenção também diz respeito a um método para tratar doenças proliferativas, como câncer, restenose, psoríase, doença autoimune e aterosclerose. Outros aspectos da invenção incluem métodos para tratar cânceres relacionados com MEK (incluindo ras-relacionado), ou sólido ou hematopoiético. Exemplos de cânceres incluem câncer de cérebro, mama, pulmão, como pulmão de célula não pequena, ovariano, pancreático, próstata, renal, colorretal, cervical, leucemia aguda e gástrico. Outros aspectos da invenção incluem métodos para tratar ou reduzir os sintomas rejeição de xenoenxerto (célula(s), pele, membro, órgão ou transplante de medula óssea), osteoartrite, artrite reumatóide, fibrose cística, complicações de diabetes (incluindo retinopatia diabética e nefropatia diabética), hepatomegalia, cardiomegalia, acidente vascular cerebral (como acidente vascular cerebral

isquêmico focal agudo e isquemia cerebral global), insuficiência cardíaca, choque séptico, asma, doença de Alzheimer e dor crônica ou neuropática. Os compostos da invenção também são úteis como agentes antiviróticos para tratar infecções viróticas como HIV, vírus de hepatite (B) (HBV), vírus de papiloma humano (BPV), citomegalovírus (CMV) e vírus de Epstein-Barr (EBV). Estes métodos incluem a etapa de administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou sofrendo de uma tal doença ou condição, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto divulgado, incluindo formas de cristal ou composição farmacêutica deste.

10 O termo "dor crônica" para os propósitos da presente invenção inclui, mas não é limitado, dor neuropática, dor idiopática e dor associada com alcoolismo crônico, deficiência de vitamina, uremia ou hipotireoidismo. Dor crônica está associada com numerosas condições incluindo, mas não limitado, inflamação, artrite e dor pós operatória.

15 Como aqui usado, o termo "dor neuropática" está associado com numerosas condições que incluem, mas não são limitados, inflamação, dor pós operatória, dor de membro fantasma, dor de queimadura, gota, neuralgia trigeminal, dor herpética e pós herpética aguda, causalgia, neuropatia diabética, avulsão do plexo, neuroma, vasculite, infecção virótica, lesão de esmagamento, lesão de constrição, lesão do tecido, amputação do membro, dor 20 pós operatória, dor de artrite e lesão do nervo entre o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central.

A invenção também caracteriza pelos métodos de terapia de combinação, como um método para tratar câncer, em que o método inclui 25 fornecer terapia de radiação ou quimioterapia, por exemplo, também com inibidores mitóticos como um taxano ou um alcalóide de vinca. Exemplos de inibidores mitóticos incluem paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina e vinflunina. Outras combinações terapêuticas incluem um inibidor de MEK da invenção e um agente anticâncer como cisplatina, 5-fluorouracila 30 ou 5-fluór-2-4-(1H,3H)-pirimidinodiona (5FU), flutamida e gencitabina.

A quimioterapia ou terapia de radiação pode ser administrada antes, concorrentemente ou após a administração de um composto divulga-

do de acordo com as necessidades do paciente.

Aqueles habilitados na técnica poderão determinar, de acordo com métodos conhecidos, a quantidade apropriada terapeuticamente eficaz ou dosagem de um composto da presente invenção para administrar a um paciente, considerando os fatores como idade, peso, saúde geral, o composto administrado, a rotina de administração, o tipo de dor ou condição que requer tratamento e a presença de outros medicamentos. Em geral, uma quantidade eficaz ou uma quantidade terapeuticamente eficaz será entre cerca de 0,1 e cerca de 100,0 mg/kg por dia, preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 300 mg/kg do peso do corpo e dosagens diárias serão entre cerca de 10 e cerca de 5000 mg do peso normal para um indivíduo adulto. As cápsulas comercialmente disponíveis ou outras formulações (como líquidos e tabletes revestidos com película) de 100 mg, podem ser administradas 200 mg, 300 mg ou 400 mg de acordo com os métodos divulgados.

Os compostos da presente invenção, incluindo formas de cristal, são preferivelmente formulados antes da administração. Portanto, outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I e um portador farmaceuticamente aceitável. Na produção das composições da presente invenção, o ingrediente ativo, como um composto da fórmula I, usualmente será misturado com um portador ou diluído por um portador ou incluso dentro de um portador. As formas de unidade de dosagem ou composições farmacêuticas incluem tabletes, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, soluções e suspensões orais aquosas e não aquosas e soluções parenterais acondicionadas em recipientes adaptados para subdivisão em doses individuais.

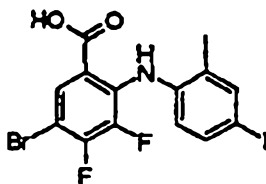
As formas unitárias de dosagem podem ser adaptadas para vários métodos de administração, incluindo formulações de liberação controlada, como implantes subcutâneos. Métodos de administração incluem oral, retal, parenteral (intravenoso, intramuscular, subcutâneo), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, pós, ungüentos, géis ou creme) e através de inalação (uma pulverização bucal ou nasal).

As formulações parenterais incluem soluções aceitáveis, disper-

são, suspensões, emulsões aquosas e não aquosas farmacêuticamente e pós estéreis para a preparação destas. Exemplos de portadores incluem água, etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol), óleos vegetais e ésteres orgânicos injetáveis como oleato de etila. Fluidez pode ser mantida pelo uso de um revestimento como lecitina, um tensoativo ou mantendo o tamanho da partícula apropriado. Os portadores para as formas de dosagem sólidas incluem (a) enchedores ou extensores, (b) aglutinantes, (c) umectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardantes de solução, (f) aceleradores de absorção, (g) adsorventes, (h) lubrificantes, (i) agentes de proteção e (j) propulsores.

As composições também podem conter adjuvantes como agentes preservantes, umectantes, emulsificantes e dispersantes; agentes antimicrobianos tais como parabenos, clorobutanol, fenol e ácido sórbico; agentes isotônicos como um açúcar ou cloreto de sódio; agente de prolongamento de absorção como monoestearato de alumínio e gelatina; e agentes de intensificação de absorção.

Os exemplos a seguir representam as sínteses típicas dos compostos da presente invenção como descrito geralmente acima. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não são intencionados a limitar a invenção de forma alguma. Os reagentes e materiais de partida são facilmente disponíveis a alguém de habilidade usual na técnica.



PREPARAÇÃO 1

ÁCIDO 5-BROMO-3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-METIL-FENIL-AMINO)-BENZÓICO

A uma solução agitada compreendida de 1,88 g (0,00791 mol) de 2-amino-5-iodotolueno em 10 mL de tetraidrofurano a -78°C foram adicio-

nados 6 mL (0,012 mol) de uma solução a 2,0 M de diisopropilamida de lítio em tetraidrofurano/heptano/etilbenzeno (Aldrich). A suspensão verde resultante foi agitada vigorosamente durante 10 minutos após cujo tempo uma solução de 1,00 g (0,00392 mol) de ácido 5-bromo 2,3,4-trifluorobenzóico em 5 15 mL de tetraidrofurano foi adicionada. O banho frio foi subseqüentemente removido e a mistura de reação agitada durante 18 horas. A mistura foi concentrada e o concentrado foi tratado com 100 mL de ácido hidrocloreico aquoso diluído (10%). A suspensão resultante foi extraída com éter (2 x 150 mL) e as extrações orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e con- 10 centradas a vácuo para dar um sólido laranja. O sólido foi titulado com diclorometano fervente, esfriado para temperatura ambiente e colhido por filtração. O sólido foi enxaguado com diclorometano e secado no forno a vácuo (80°C) para render 1,39 g (76%) de um pó amarelo-verde; mp 259,5-262°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J=7,5, 15 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); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO): δ -123,40 (m) - 123,47 (m); -139,00 a -139,14 (m); IR (KBr) 1667 (alongamento C=O) cm⁻¹; EM (CI) M+1 = 469.

Anal. Calc./encontrado para C₁₄H₉BrF₂INO₂:
20 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.

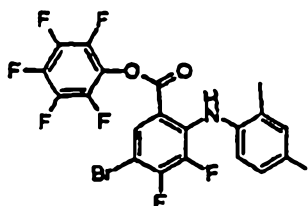
PREPARAÇÕES

As preparações de 2 a 25 na Tabela 7 abaixo foram preparadas pelo procedimento geral do Exemplo 1.

Preparação		Composto	P.F. °C
2		ácido 3,4,5-trifluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico	206-210
3		ácido 5-cloro-3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico	249-251

Preparação		Composto	P.F. °C
4		ácido 3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-b'enzóico	240,5-244,5
5		ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico	293,3-293,6
6		ácido 2-(2-cloro-4-iodo-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzóico	237-239
7		ácido 5-bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico	302-304
8		ácido 2-(2-cloro-4-iodo-fenil-amino)-3,4-difluor-benzóico	226-228
9		ácido 2-(2-cloro-4-iodo-fenil-amino)-4-fluor-benzóico	242-247
10		ácido 4-fluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico	224-229,5
11		ácido 3,4,5-trifluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	
12		ácido 5-bromo-4-fluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-ben-zóico	
13		ácido 4-fluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	215-217
14		ácido 3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	200-201

Preparação		Composto	P.F. °C
15		ácido 5-bromo-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	258-259
16		ácido 5-cloro-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	256-258
17		ácido 4,5-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	244-245
18		ácido 5-bromo-4-flúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico	296-298
19		ácido 5-cloro-3,4-difluor-2-(4-iodo-fenilamino)-benzóico	267-269
20		ácido 2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-difluor-benzóico	245, dec
21		ácido 4,5-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico	238-239
22		ácido 2-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico	214,4-214,9
23		ácido 2-(4-cloro-2-flúor-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico	215,4-215,6
24		ácido 2-(2,4-difluor-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico	191,8-192,0
25		ácido 5-cloro-2-(2,4-difluor-fenilamino)-3,4-benzóico	240-240,3

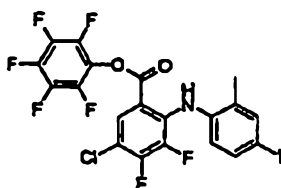


PREPARAÇÃO 26

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-BROMO-3,4-DIFLÚOR-2-(4-ODO-2-METIL-FENILAMINO)-BENZÓICO

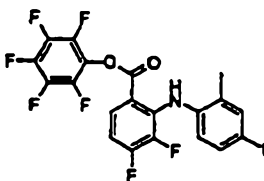
- A uma solução de ácido 5-Bromo-3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico (preparado conforme descrito na WO 99/01426) (1,61 g, 3,4 mmoles) e piridina (0,31 mL, 3,83 mmoles) em dimetilformamida anidra (7 mL) foi adicionado trifluoroacetato de pentafluorofenila (0,71 mL, 4,13 mmoles). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com éter (100 mL) e lavado com água (40 mL), 0,1 M ácido hidrolórico aquoso (40 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (40 mL) e salmoura saturada (40 mL). Os orgânicos foram secados em de sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para render uma espuma que foi purificada em gel de sílica. Elução com acetato de etila-hexanos (19:1) rende éster de pentafluorofenila de ácido 5-Bromo-3,4-difluor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico (1,95 g, 89%) como um pó amarelo transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H).

- As preparações 27-46 foram preparadas pelo procedimento geral da Preparação 26.



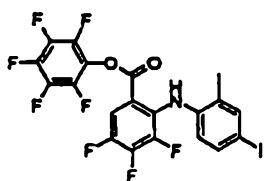
PREPARAÇÃO 27ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,12 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -125,1 (dd, J = 17,7, 5,0 Hz, 1 F), -139,1 (d, J = 17,7 Hz, 1 F), -152,6 (d, J = 17,7 Hz, 2 F), -156,9 (t, J = 20,3 Hz, 1 H), -161,9 (t, J = 20,2 Hz, 2 H); EM (APCI-) = 587,9.

PREPARAÇÃO 28

10 ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,5, 7,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,70 (dd, J = 7,2, 6,9 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H); EM (APCI-) = 554,0.

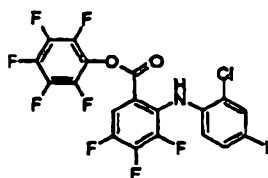


15 PREPARAÇÃO 29

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 3,4,5-TRIFLÚOR-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico

P.F.: 108,5-110,6°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H), 7,89 (ddd, J = 10,4, 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,2, 5,5 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -137,25 (d, J = 16,8 Hz, 1F), -144,18 (dd, J = 21,4, 10,7 Hz, 1F), -145,55

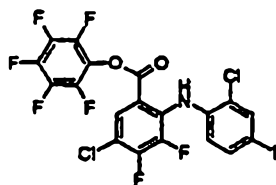
(td, J = 21,4, 7,6 Hz, 1F), -152,31 (d, J = 18,3 Hz, 2F), -156,60 (t, J = 21,4 Hz, 1F), -161,62 (t, J = 18,3 Hz, 2F). Anal. Calc./encontrado para $C_{20}H_8NO_2F_8I$: C, 41,91/41,52; H, 1,41/1,32; N, 2,44/2,36; F, 26,52/26,34; I, 22,14/22,19.



5 PREPARAÇÃO 30

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4,5-TRIFLÚOR-BENZÓICO

P.F.: 98,2-99,2°C; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1 H), 7,93 (ddd, J = 10,1, 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); ^{19}F -RMN (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). Anal. Calc./encontrado para $C_{19}H_5NO_2F_8ClI$: 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.

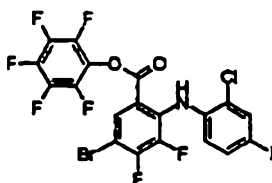


PREPARAÇÃO 31

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-CLORO-2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1 H), 8,15 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J

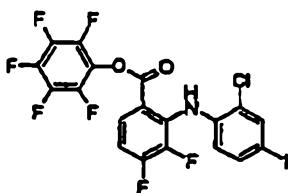
= 8,4, 7,1 Hz, 1 H); EM (APCI-) = 607,8.



PREPARAÇÃO 32

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-BROMO-2-(2-CLORO-4- IODO-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

- 5 Rendimento, 1,99 g (61%); P.f. 112-114°C; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,713 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 1 H); ^{19}F -RMN (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). Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_7\text{BrClI}$: 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.

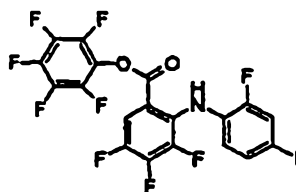


PREPARAÇÃO 33

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-2-CLORO-4- FENILAMINO-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

- 15 Rendimento, 2,15 g (75%); P.f. 108,5-110,0°C; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (br s, 1 H), 8,07 (br s, 1 H), 7,69 (br s, 1 H), 7,48 (br d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,91 (br d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,67 (br s., 1 H); ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -123,74 (s, 1F), -139,17 (d, J = 16,8 Hz, 1F), -152,35 (d, J = 20 21,4 Hz, 2F), -156,96 (t, J = 21,4 Hz, 1F), -161,81 (t, J = 21,4 Hz, 2F). Anal.

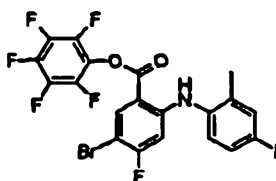
Calc./encontrado para $C_{19}H_6NO_2F_7ClI$: C, 39,65/39,32; H, 1,05/0,91; N, 2,43/2,35; F, 23,10/22,85; Cl, 6,16/6,92; I, 22,05/22,50.



PREPARAÇÃO 34

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 3,4,5-TRIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ÍODO-FENILAMINO)-BENZÓICO

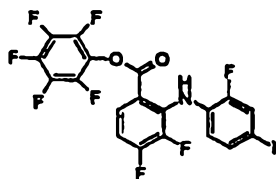
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1 H), 7,85-7,91 (m, 1 H), 7,35-7,43 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1 H); EM (APCR) = 575,9.



PREPARAÇÃO 35

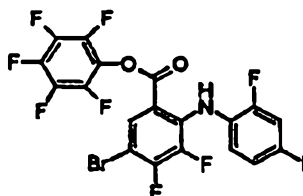
ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-BROMO-4-FLÚOR-2-(4-ÍODO-2-METILFENILAMINO)-BENZÓICO

1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 9,04 (br. s., 1 H), 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, 8,3 Hz), 6,67 (d, 1 H, J = 11,48 Hz), 2,22 (s, 3H). ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) δ -97,1(t), -155,0 (t), -160,2 (t), -165,1 (t). EM (APCI-) 415,8 m/z, 429,9 m/z, 447,9 m/z, 615,8 m/z.



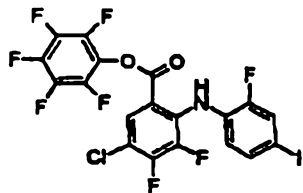
PREPARAÇÃO 36ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-benzóico

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1 H), 8,04 (ddd, J = 9,3, 5,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,84 (td, J = 9,1, 6,8 Hz, 1 H), 6,77 (td, J = 8,5, 5,1 Hz, 1 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 8-124,3, -125,1, -143,5, -152,6, -157,3, -162,1; EM (APCI-) = 557,9.

PREPARAÇÃO 37

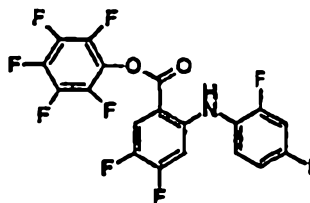
- 10 ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-BROMO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-benzóico

- ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,39 (ddd, J = 7,1, 2,3, 0,7 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,49 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,06 (td, J = 8,5, 4,4 Hz, 1 H); ¹⁹F RMN (376 MHz, acetona-d₆) δ- 15 120,5, -127,1, -141,5, -154,7, -159,8, -164,8; EM (APCI-) = 635,8, 637,8.

PREPARAÇÃO 38ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-benzóico

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1 H), 8,10 (dd, J = 7,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1 H), 6,76

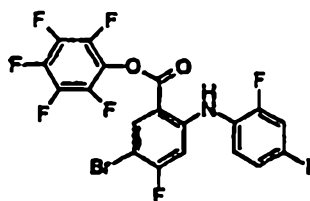
(td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1 M; ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -124,6, -124,9, -140,3, -152,5, -156,8, -161,9; EM (APCI-) = 591,8, 593,8.



PREPARAÇÃO 39

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 4,5-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-benzóico

- 5 ^1H RMN (400 MHz, acetona- 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, 1 H), 7,38 (t, 1H, J = 8,55 Hz), 7,04 (qd 1H, J = 6,84, 1,47 Hz). ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) δ -123,0 (t), -125,7 (p), -150,8 (m), -155,1(d), -160,1(t), -165,0 (t). EM (APCI-) 355,9 m/z, 391,9 m/z, 558,0 m/z. Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{INO}_2$: C, 40,81; H, 1,08; N, 2,50. Encontrado: C, 40,92; H, 1,00; N, 2,32.

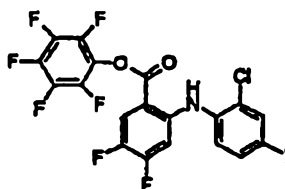


PREPARAÇÃO 40

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-BROMO-4-FLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-benzóico

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, acetona- 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, 14 J = 13,18, 6,83 Hz). ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) δ -96,8, -122,4, -155,0, -160,0, -165,0. EM (APCI-) 415,8 m/z (D), 453,8 m/z (D), 617,8 m/z (D). Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{INO}_2$: C, 34,39;

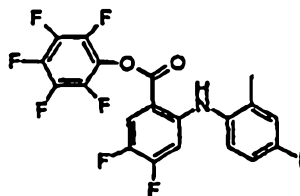
H, 0,98; N, 2,26. Encontrado: C, 36,61; H, 0,99; N, 2,09.



PREPARAÇÃO 41

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-4,5-DIFLÚOR-BENZÓICO

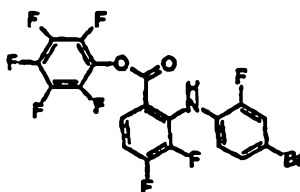
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 9,11 (br. s.), 8,2 (dd, 1H, J = 11,24, 8,79 Hz), 7,9 (d, 1H, 1,95 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 8,55, 2,2 Hz), 7,45 (d, 1H; J = 8,55 Hz), 7,17 (dd, 1H; J = 13,18, 6,83 Hz). ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) δ -125,5 (p), -150,1 (m), -155,1 (d), -160,0 (t), -164,9 (t). EM (APCI-) 355,9 m/z, 389,9 m/z, 407,9 m/z, 573,9 m/z.



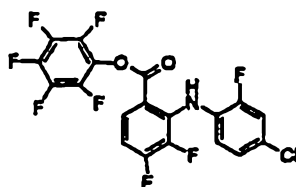
10 PREPARAÇÃO 42

ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 4,5-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-METIL-FENILAMINO)-BENZÓICO

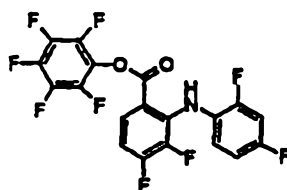
- 15 ^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,92 (br. s.), 8,14 (dd, 1H, J = 11,23, 8,79 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 1,46 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,31, 2,2 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 8,31 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 3,19, 6,84 Hz), 2,24 (s, 3H). ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) δ -125,78 (p), -152,41 (m), -155,1 (d), -160,2 (t), -165,0 (t). EM (APCI-): 355,9 m/z, 369,9 m/z, 386,9 m/z (D), 554,0 m/z.

PREPARAÇÃO 43ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-(4-BROMO-2-FLUÓR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

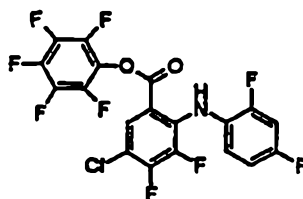
- P.f. 100,9-101,5°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 8,07 (ddd, $J = 9,3, 5,9, 2,0$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 11,0, 2,2$ Hz, 1 H), 7,35-7,22 (cm, 2 H), 7,04 (td, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1 H); ^{19}F -RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125,8 (t, $J = 10,1$ Hz); -126,7 (m), -145,3 (d, $J = 20,2$ Hz), -153,3 (d, $J = 20,2$ Hz), -157,8 (t, $J = 22,7$ Hz), -162,9 (t, $J = 21,5$ Hz); EM (APCI-) = 510,0/512,0.

10 PREPARAÇÃO 44ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-(4-CLORO-2-FLUÓR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

- P.f. 99,0-99,4°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1 H), 8,07 (ddd, $J = 9,0, 5,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 11,2, 2,2$ Hz, 1 H), 7,30 (dt, $J = 7,3, 9,2$ Hz, 1 H), 7,19-7,08 (m, 2 H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125,6 (t, $J = 10,1$ Hz), -126,7 (m, 1 H), -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); EM (APCI-) = 466,0.

PREPARAÇÃO 45ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 2-(2,4-DIFLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1 H), 8,07 (ddd, $J = 9,0$, 5,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,34-7,12 (cm, 3 H, 7,01 (m, 1 H); ^{19}F RMN (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 (d, $J = 20,2$ Hz), -157,7 (t, $J = 22,8$ Hz), -162,8 (t, $J = 20,2$ Hz); EM (APCI-) = 450,0.

PREPARAÇÃO 46

- 10 ÉSTER DE PENTAFLUOROFENILA DE ÁCIDO 5-CLORO-2-(2,4-DIFLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-BENZÓICO

- P.f. 92,5-93,2°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1 H), 8,21(dd, $J = 7,7$, 2,1 Hz, 1 H), 7,34-7,24 (m, 2 H), 7,02 (m, 1 H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116,7(m), -122,4 (m), -128,1 (dd, $J = 20,2$, 7,6 Hz),
15 -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); EM (APCI-) 483,9.



PREPARAÇÃO 47

O-(2-VINILÓXI-ETIL)-HIDROXIAMINA

Parte A: Síntese de 2-(2-Vinilóxi-etóxi)-isoindol-1,3-diona

Éter de vinila de etileno glicol (9,88 g, 112 mmoles), trifenilfosfina (29,4 g, 112 mmoles), e *N*-hidroxiftalimida (18,22 g, 112 mmoles) foram combinados em 300 mL de tetraidrofurano anidro e esfriados para 0°C (banho de gelo).

Dietilazodicarboxilato (18,0 mL, 114 mmoles) foi adicionado a gotas mais de 15 min e a mistura de reação resultante foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente mais de 18 h. A mistura de reação foi concentrada em uma pasta e os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio. O filtrado também foi concentrado e filtrado novamente, lavando os sólidos com clorofórmio. A solução de clorofórmio restante foi concentrada em um óleo. O óleo foi dissolvido em etanol absoluto (75 mL). Arranhando com uma bastão de vidro induziu à cristalização. Os cristais foram colhidos e recristalizados de etanol quente para render agulhas incolores de 2-(2 vinilóxi-etóxi)-isoindol-1,3-diona (13,8 g, 53% de rendimento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 6,46 (dd, J = 14,3, 6,7 Hz, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,16 (dd, J = 14,4, 2,2 Hz), 4,02 (m 3 H).

Parte B: Síntese de O-(2-Vinilóxi-etil)-hidroxilamina

2-(2-vinilóxi-etóxi)-isoindol-1,3-diona (13,8 g, 59,2 mmoles) foi dissolvido em diclorometano (45 mL). Metilidrazina (3,2 mL, 60 mmoles) foi adicionada a gotas e a solução resultante foi agitada 30 min em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi diluída com éter de dietila (150 mL) e foi filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O óleo residual foi destilado (bp 60-65°C @ 20 mm Hg) para render a amina como um líquido incolor (4,6 g, 75% de rendimento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,49 (dd, J = 14,3, 6,7 Hz, 1 H), 5,59 (br s, J = 2 H), 4,19 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1 H); 4,01 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,90-3,83 (m, 4, J = 1); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 151,7, 86,8, 73,7, 66,0.

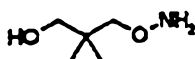
As preparações 48-51 foram preparadas pelo procedimento geral da Preparação 47, parte A



PREPARAÇÃO 48

O-(2-METÓXI-ETIL)-HIDROXILAMINA

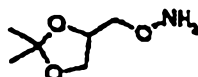
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,21 (br s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3 H).



5 PREPARAÇÃO 49

3-AMINOÓXI-2,2-DIMETIL-PROPAN-1-OL

P.E. 148°C @ 20 mm Hg; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,50 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 0,86 (s, 6H).



PREPARAÇÃO 50

10 O-(2,2-DIMETIL-[1,3]-DIOXOLAN-4-ILMETIL)-HIDROXILAMINA

^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5,50 (bs, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,04 (t, $J = 6,81$ Hz, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 3,67 (m, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); EM (APCI+) = 148.



PREPARAÇÃO 51

15 O-[2-(2-METÓXI-ETÓXI) ETIL]-HIDROXILAMINA

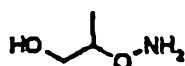
P.E. 95-100°C @ 20 mm Hg; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,96 (br s, 2 H), 3,62 (t, $J = 4,3$ Hz, 2 Hz), 3,55-3,47 (m, 4 H), 3,42 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H); EM (APCI+) = 136,1.



PREPARAÇÃO 52

2-AMINOÓXI-ETANOL

2-Aminoóxi-etanol foi preparado pelo procedimento da literatura:
Dhanak, D.; Reese, C. B. J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1 1987, 2829.



5 PREPARAÇÃO 53

2-AMINOÓXI-PROPAN-1-OL

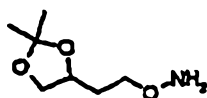
2-Aminoóxi-propan-1-ol foi preparado de acordo com o procedimento da literatura (Cannon, J. G; Mulligan, P. J.; Garst, J. E.; Long, J. P.; Heintz, S. J. *Med Chem.* 1973, 16, 287). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,41 (br s, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 3,58 (dd, J = 11,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1-H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).



PREPARAÇÃO 54

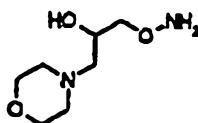
3-AMINOÓXI-PROPAN-1-OL

3-Aminoóxi-propan-1-ol foi preparado pelo procedimento da literatura (Ludwig, B. J.; Reisner, D. B.; Meyer, M; Powell, L. S.; Simet, L.; Stiefel, F. J. *J. Med Chem.* 1970, 13, 60). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,74 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 1,85 (quinteto, J = 5,8 Hz, 2 H).



PREPARAÇÃO 55O-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILETIL)-HIDROXIL-AMINA

A uma suspensão vigorosamente agitada de 1,2,4-butanotriol (5,8 g, 54,6 mmoles) em diclorometano (20 mL) foi adicionado 2,2-dimetoxi-
5 propano (6,8 mL, 54,6 mmoles) e ácido *p*-toluenossulfônico catalítico. Após 5 minutos, a solução se tornou homogênea e foi deixada agitar durante uns 30 minutos adicionais. A mistura de reação foi então concentrada a vácuo para render (2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (7,72 g, 96,7%). A uma solução de agitação de (2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (6,95 g, 47,5 mmoles),
10 trifenilfosfina (12,5 g, 47,5 mmoles) e *N*-hidroxiftalimida em tetraidrofurano recentemente destilado (200 mL) a 0°C foi lentamente adicionado (mais de 20 minutos) dietilazodicarboxilato. A solução vermelha escura foi agitada durante 2 horas a 0°C e depois deixada aquecer-se para temperatura ambiente ao mesmo tempo Agitação durante 17 horas. A solução amarela foi
15 concentrada a vácuo e dissolvida em clorofórmio (100 mL). Os sólidos foram filtrados e os filtrados concentrados. Esta filtração foi repetida duas vezes. O óleo amarelo restante foi purificado em eluição de gel de sílica com acetato de etila-hexanos (4:1) para render 2-[2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etóxi]-isoindol-1,3-diona (8,1 g, 58,7%). A uma solução de agitação de 2-[2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etóxi]-isoindol-1,3-diona (0,86 g, 2,95 mmoles) em
20 diclorometano (10 mL) a 0°C foi adicionado metilidrazina (0,16 mL, 2,95 mmoles). A solução resultante foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente e agitada durante 3 dias. A suspensão resultante foi diluída com éter de dietila (20 mL) e filtrada. O filtrado concentrado a vácuo para render O-
25 (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-iletíl)-hidroxilamina (0,36 g, 75,3%): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) 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); EM (APCI+) = 162.



PREPARAÇÃO 561-AMINOÓXI-3-MORFOLIN-4-IL-PROPAN-2-OLEtapa A. Síntese de 2-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-isoindol-

1,3-diona: Trietilamina (15,0 mL, 108 mmoles) foi adicionada a uma solução

5 de *N*-hidroxiftalimida (17,1 g, 105 mmoles) e 4-Oxiranilmetil-morfolina (14,3 g, 100 mmoles) em dimetilformamida anidra (200 mL). A mistura de reação resultante de cor vermelha escura foi aquecida para 85°C durante 18 h.

Após remoção do solvente a vácuo, o resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e lavado com água (3 x 100 mL) e salmoura (2 x 75 mL). Os orgâ-

10 nicos foram secados em sulfato de magnésio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica (clorofórmio-metanol, 19:1) para render 2-(2-Hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-isoindol-1,3-diona (7,96 g, 25% de rendimento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (m, 2 H), 7,77 (m, 2 H), 4,26 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1 H), 4,18-4,10 (m, 2 H), 3,72
15 (m, 4 H), 2,70-2,47 (m, 6 H); EM (APCI+) = 307,2.

Etapa B. Síntese de 1-aminoóxi-3-morfolin-4-il-propan-2-ol: Uma

solução de 2 (2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-isoindol-1,3-diona (7,96 g,

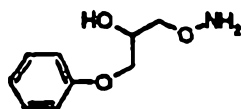
26,0 mmoles) em diclorometano (50 mL) foi esfriada para 0°C e tratada com metilidrazina (1,45 mL, 27,3 mmoles). A mistura de reação foi agitada 5 min

20 a 0°C e 2 h em temperatura ambiente. Éter (200 mL) foi adicionado, a solução heterogênea foi filtrada, e o precipitado colhido foi lavado com éter (300 mL). As soluções etéreas foram concentradas a vácuo, e o resíduo foi sub-

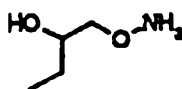
metido à cromatografia em gel de sílica. Eluição com clorofórmio-metanol (4:1) rendeu 1-aminoóxi-3-morfolin-4-il-propan-2-ol (3,21 g, 70% de rendi-

25 mento) como um sólido incolor. Recristalização (éter-diclorometano) rendeu agulhas incolores: mp 83-85°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,96 (br s, 2 H), 4,56 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,53 (t aparente, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,50-3,38 (m, 2 H), 2,41-2,30 (m, 4 H), 2,29-2,17 (m, 2 H). Anal. Calc./encontrado para C₇H₁₆N₂O₃: C, 47,71/47,54; H, 9,15/9,23; N,
30 15,90/15,65.

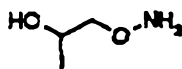
As preparações 57-62 foram preparadas pelo procedimento geral da Preparação 56.

PREPARAÇÃO 571-AMINOÓXI-3-FENÓXI-PROPAN-2-OL

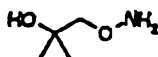
P.f. 67,5°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (m, 2 H), 6,91 (m, 3 H), 6,06 (s, 2 H), 5,07 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,92 (dd, $J = 10,0, 4,3$ Hz, 1 H), 3,84 (dd, $J = 10,0, 6,1$ Hz, 1 H), 3,59 (m, 2 H); EM (AP-Cl $^+$) = 183,0.

PREPARAÇÃO 581-AMINOÓXI-BUTAN-2-OL

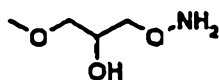
^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 5,49 (br s, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,65 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1 H), 3,54-3,45 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 0,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); EM (APCl $^+$) = 105,9.

PREPARAÇÃO 591-AMINOÓXI-PROPAN-2-OL

P.E. 85-87°C @ 20 mm Hg; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,96 (br s, 2H), 4,58 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,41-3,28 (m, 2 H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H).

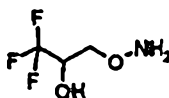
PREPARAÇÃO 601-AMINOÓXI-2-METIL-PROPAN-2-OL

^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 4,84 (br s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 1,15 (s, 6 H).

PREPARAÇÃO 611-AMINOÓXI-3-METÓXI-PROPAN-2-OL

^1H RMN (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);

5 EM (APCI+) = 121,9.

PREPARAÇÃO 621-AMINOÓXI-4,4,4-TRIFLÚOR-BUTAN-2-OL

^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 5,40 (2H, br, NH_2), 3,60-4,10 (3H, m); EM (APCI+) = 145,9.

10 PREPARAÇÃO 63TRANS-(2-AMINOOXIMETIL-CICLOPROPIL)-METANOL

15 Etapa A: A uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (7,6 g, 0,3 mol) em tetraidrofurano (150 ml) a 0°C foi adicionado *trans*-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietila (18,6 g, 0,1 mol) a gotas durante um período de 15 minutos. A mistura de reação resultante foi removida do banho gelado e aquecida sob refluxo durante 20 h. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e cuidadosamente esfriada rapidamente com água (7,7 mL), 10% hidróxido de sódio aquoso (7,7 mL), e água (23 mL). Os sólidos resultantes foram filtrados e o filtrado foi secado em sulfato de sódio e concentrado sob

20 pressão reduzida. O óleo residual foi destilado sob pressão reduzida para render *trans* 2-(hidroximetil-ciclopropil)-metanol (7,5 g, 73% de rendimento) como um líquido incolor: b.p. 142-144°C @ 20 mm Hg.

Etapa B: Uma solução de *trans* 2-(hidroximetil-ciclopropil)-

- metanol (7,5 g, 73 mmoles), trifenilfosfina (19,3 g, 73 mmoles), *N*-hidroxiftalimida (73 mmoles) em tetraidrofurano anidro (200 mL) foi esfriada para 0°C e tratada com azodicarboxilato de dietila. A mistura resultante foi deixada aquecer-se naturalmente para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a cerca de 1/8 volume e foi filtrada. O precipitado filtrado foi lavado com éter e os lavados combinados e filtrados foram concentrados a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano. Metilidrazina (73 mmoles) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado resultante foi removido através de filtração. Concentração do filtrado rendeu precipitado adicional que também foi removido através de filtração. O filtrado final foi concentrado e destilado sob pressão reduzida para render *trans*-(2-aminoximetil-ciclopropil)-metanol (3,84 g, 45% de rendimento) como um óleo incolor: bp 183°C @ 20 mm Hg; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 3,80 (br, NH₂), 3,50-3,70 (2H, m), 3,30-3,42 (2H, m), 0,95-1,15 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m); EM (APCI+) = 117,9



PREPARAÇÃO 64

(1-AMINOXIMETIL-CICLOPROPIL)-METANOL

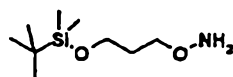
- Etapa A: 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dietila (25 g, 0,13 mol) foi adicionado a gotas mais de 1 h a uma suspensão de agitação de hidreto de alumínio de lítio em tetraidrofurano (150 mL) a 0°C. Após adição ser concluída, a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 18 h adicionais. A mistura foi esfriada para 0°C e consecutivamente tratada com água (10 g), depois 10% hidróxido de sódio aquoso (10 g) e água (30 g). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi secado em carbonato de potássio e concentrado sob pressão reduzida. Destilação forneceu (1-hidroximetil-ciclopropil)-metanol (8,8 g, 66% de rendimento) como um óleo viscoso incolor: ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 3,57 (4H, s), 3,26 (2H, s), 0,48 (4H, s).

Etapa B: 1,1-(Hidroximetil-ciclopropil)-metanol (4,08 g, 0,04 mol),

N-hidroxiftalimida (6,53 g, 0,04 mol) e trifenilfosfina (10,50 g, 0,04 mol) foram combinados em tetraidrofurano anidro (100 mL) e agitados a 0°C durante 1,5 hora. Azodicarboxilato de dietila (6,97 g, 0,04mol) foi adicionado a 0°C e a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente.

- 5 Concentração repetida da mistura de reação de clorofórmio e filtração do precipitado resultante (óxido de trifenilfosfina) rende o produto bruto que também foi purificado através de cromatografia em gel de sílica. Eluição com acetato de etila/hexano (3:2) forneceu 2-(1-Hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-isoindol-1,3-diona (5,63 g, 57% de rendimento) como um sólido branco: ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) 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).

- Etapa C: A uma solução de agitação de 2-(1-Hidroximetil-ciclopropilmetóxi)-isoindol-1,3-diona (5,63 g, 22,8 mmoles) em diclorometano (60ml) a 0°C foi adicionada metilhidrazina (1,1 g, 23,8). A mistura de reação
15 foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Destilação rende 1-(Aminooximetil-ciclopropil)-metanol puro (2,9 g, 71% de rendimento) como um óleo incolor: bp 140°C @ 20 mm H g, ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 4,00 (br s, NH₂), 3,61 (2H, s), 3,43 (2H, s), 0,49 (4H, s); EM (APCI+) = 117,9.



20 PREPARAÇÃO 65

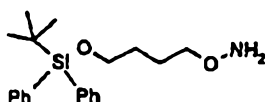
O-[3-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI-PROPI)-HIDROXILAMINA

- Etapa A: Diisopropiletilamina (43 mL, 246 mmoles) foi adicionada a uma solução de agitação de *N*-hidroxiftalimida (20,6 g, 123 mmoles) em dimetilformamida (95 mL). Após 5 minutos, 3-bromopropanol (11,5 mL, 127
25 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 18 h. A solução esfriada foi diluída com acetato de etila (700 mL) e foi lavada com água (4 x 500 mL) e salmoura saturada (2 x 500 mL), secada em sulfato de sódio e concentrada a um óleo que se solidificou sob repouso para render 2-(3-hidróxi-propóxi)-isoindol-1,3-diona (17,5 g, 65% de rendi-

mento) como um sólido de cor de bronze: ^1H RMN (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 (quinteto, 2H, $J = 5,9$ Hz).

Etapa B: A uma solução de 2-(3-hidróxi-propóxi)-isoindol-1,3-diona (17,5 g, 79,1 mmoles) e imidazol (5,92 g, 86,1 mmoles) em diclorometano (200 mL) foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (13,2 g, 86,1 mmoles). Após 30 min, a reação foi transferida para um funil separador e agitada com ácido hidrocloreto aquoso diluído (400 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para render 2-[3-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-propóxi]-isoindol-1,3-diona (26,3 g, 99% de rendimento) como um líquido viscoso: ^1H RMN (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 (quinteto, 2H, $J = 6,1$ Hz), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa C: Uma solução de 2-[3-(terc-butyl-dimetil-silanilóxi)-propóxi]-isoindol-1,3-diona (26,3 g, 78,3 mmoles) em diclorometano (120 mL) foi esfriada para 0°C e tratada com metilidrazina (16,1 g, 78,3 mmoles). A mistura de reação foi agitada durante 30 min a 0°C e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, redissolvido em éter, e esfriado (4°C) durante a noite. O material cristalino resultante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para render O-[3-(terc-butyl-dimetil-silanilóxi)-propil]-hidroxilamina (15,95 g, 99% de rendimento) como um óleo incolor: ^1H RMN (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 (quinteto, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (APCI+) = 206,1. Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 52,64/52,22; H, 11,29/10,94; N, 6,82/6,46.



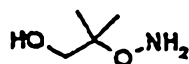
PREPARAÇÃO 66

O-[4-(TERC-BUTIL-DIFENILSILANILÓXI)-BUTIL]-HIDROXILAMINA

Etapa A: A uma solução de 1,4-butanodiol (5 g, 55 moles) em diclorometano (10 mL) contendo diisopropiletilamina (10 mL) foi adicionado *terc*-butilclorodifenilsilano (5 mL, 18 mmoles) a gotas sob atmosfera de N₂ a 18° durante 2 h. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna de cromatografia com acetato de etila/hexano (1/1) deu 4-(*terc*-butil-difenilsilanilóxi)-butan-1-ol (10,2 g, 85% de rendimento) como óleo incolor: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa B: 4-(*terc*-Butil-difenilsilanilóxi)-butan-1-ol (10,0 g, 30,5 mmoles), trifenilfosfina (8,0 g, 30 mmoles), e *N*-hidroxiftalimida (4,97 g, 30,5 mmoles) foi combinado em tetraidrofurano anidro (200 ml) a 0°C foram agitadas e a solução resultante a 0°C durante 1 hora. Azodicarboxilato de dietila (5,318; 30,5 mmoles) foi adicionado a 0°C, e a mistura de reação foi deixada gradualmente aquecer-se para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio. Precipitação seguiu, e o sólido branco foi removido através de filtração. O filtrado foi concentrado e purificado com coluna de cromatografia (hexano/acetato de etila (3/1)) para render 2-[4-(*terc*-butil-difenilsilanilóxi)-butóxi]-isoindol-1,3-diona (11,06 g, 77% de rendimento) como cristais incolores: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa C: Uma solução de 2-[4-(*terc*-butil-difenilsilanilóxi)-butóxi]-isoindol-1,3-diona (11,1 g, 23,4 mmoles) em diclorometano (100 ml) foi tratada com metilidrazina. A mistura de reação foi agitada durante a noite e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de coluna de cromatografia [acetato de etila/hexano (3,5/1)] para render *O*-[4-(*terc*-butil-difenilsilanilóxi)butil]-hidroxilamina (7,2 g, 90% de rendimento) como um óleo incolor: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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); EM (APCI+) = 344,2.



PREPARAÇÃO 67

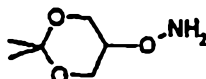
2-AMINOÓXI-2-METIL-PROPAN-1-OL

Etapa A: A uma solução de agitação de t-butil-*N*-hidroxicarbamato (2,38 g, 17,87 mmoles) em etanol absoluto (50 mL) é adicionado hidróxido de potássio (1,2 g, 21,45 mmoles) e etil-2-bromoisobutirato (3,15 mL, 21,45 mmoles). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 17 horas. Os sólidos foram filtrados e o filtrado concentrado. O resíduo rendido foi dividido entre éter de dietila e água. As camadas aquosas foram extraídas duas vezes com éter. As camadas orgânicas foram colhidas e secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo, rendendo éster de etila de ácido 2-Boc-aminoóxi-2-metil-propiónico como um óleo transparente (4,2 g, 95%): ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,34 (bs, 1 H), 4,16 (q, 2H, J = 13,9,6,6), 1,45 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, J = 7,1); EM (APCI-) = 246,0.

Etapa B: Éster de etila de ácido 2-Boc-aminoóxi-2-metil-propiónico (2,54 g, 10,27 mmoles) foi dissolvido em THF recentemente destilado (100 mL), esfriado para 0°C e carregado com 2,0 M solução de boroidreto de lítio (10,3 mL, 20,54 mmoles) em THF. O banho de gelo foi removido e reação foi aquecida sob refluxo. Após 17 horas, a reação foi esfriada para 0°C e esfriada rapidamente com metanol e concentrada a vácuo. O resíduo rendido foi dividido entre acetato de etila e solução a 1 M de hidróxido de sódio. As camadas orgânicas foram lavadas duas vezes com solução a 1 M de hidróxido de sódio, duas vezes com solução de cloreto de sódio saturado, colhidas e secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo, rendendo 2-Boc-aminoóxi-2-metil-propan-1-ol (1,50 g, 71%) como um sólido branco: ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 6,84 (bs, 1 H), 3,37 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (s, 6H); EM (APCI-) = 204,0.

Etapa C: 2-Boc-aminoóxi-2-metil-propan-1-ol (0,21 g, 1,02 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e carregado com gás de cloreto de hidrogênio anidro durante 1 minuto. Após agitação durante 1 hora a mistura de reação foi concentrada a vácuo e ao resíduo resultante foi adicionado dieti-

léter, rendendo sólidos brancos. Os sólidos foram lavados várias vezes com dietiléter e secados a vácuo para render 2-aminoóxi-2-metil-propan-1-ol como o sal de cloreto de hidrogênio (0,091 g, 63%). ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 3,61 (s, 2H), 1,16 (s, 6H); EM (APCI+) = 105,9.



5 PREPARAÇÃO 68

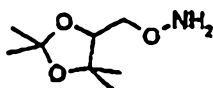
O-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXAN-5-IL)-HIDROXILAMINA

Etapa A: 2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-ol foi preparado como previamente descrito (Forbes, D. C. et al.; *Synthesis*; 1998, 6, 879-882). ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 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); EM (APCI+) = 132,9.

Etapa B: A uma solução de agitação de 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ol (1,50 g, 11,35 mmoles), *N*-hidroxiftalimida (1,85 g, 11,35 mmoles) e trifenilfosfina (2,98 g, 11,35 mmoles) em tetraidrofurano anidro (30 mL) a 0°C foi adicionado azodicarboxilato de dietila (2,3 mL, 14,75 mmoles). A solução resultante foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente. Após agitar durante 3 horas, a mistura foi concentrada a vácuo e carregada com clorofórmio rendendo sólidos brancos. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi colhido e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de coluna de cromatografia de sílica (4:1 acetato de etila/hexano) rendendo 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-isoindol-1,3-diona como cristais transparentes (1,74 g, 55% em 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 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); EM (APCI+) = 278,0.

Etapa C: A uma solução de agitação de 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-isoindol-1,3-diona (1,72 g, 6,20 mmoles) em diclorometano (15 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado metilidrazina (0,36 mL, 6,82 mmoles) e deixado aquecer-se para temperatura ambiente. Após agitar durante duas horas a mistura de reação foi concentrada a vácuo e carregada

com dietiléter. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi colhido e concentrado para render *O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-hidroxilamina como um óleo amarelo (0,97 g, 100%). ^1H RMN (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); EM (APCI+) = 147,9.



PREPARAÇÃO 69

O-(2,2,5,5-TETRAMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETIL)-HIDROXILAMINA

Etapa A: A uma solução de agitação de *N*-hidroxifthalimida (Aldrich, 1,63 g, 10,0 mmoles) em etanol anidro (50 mL) foi adicionado 1-bromo-3-metil-but-2-eno (Aldrich, 1,4 mL, 12,0 mmoles) e hidróxido de potássio (0,67 g, 12,0 mmoles). Após a reação ser deixada agitar a 50°C durante 4 horas, foi concentrada a vácuo e depois dissolvida em acetato de etila e dividida com água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água, duas vezes com solução de cloreto de sódio saturado, colhida e seca-da em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo, rendendo um sólido branco. O sólido colhido foi purificado por meio de coluna de sílica em 10% metanol em diclorometano para render 2-(3-metil-but-2-enilóxi)-isoindol-1,3-diona (0,53 g, 23%): ^1H RMN (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); EM (APCI+) = 232,0

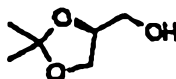
Etapa B: 2-(3-metil-but-2-enilóxi)-isoindol-1,3-diona foi dissolvida em uma solução de butanol/THF/ H_2O (10 mL/3 mL/1 mL) e carregada com *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,085 g, 0,73 mmol) e uma quantidade catalítica de diidrato de osmato de potássio. Após agitar durante 17 horas a reação foi diluída com uma solução saturada de metabissulfato de sódio e dividida com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de metabissulfato de sódio, duas vezes com solução de cloreto de sódio saturado, colhida e secada em Na_2SO_4 , foi filtrada e concentrada a vácuo rendendo 2-(2,3-diidroxi-3-metil-butóxi)-isoindol-1,3-diona como um

óleo transparente que foi carregado com diclorometano (10 mL), 2,2-dimetoxipropano (0,12 mL, 0,75 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico. Após agitar durante 17 horas a reação foi concentrada a vácuo, e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada

5 duas vezes com água, uma vez com solução de cloreto de sódio saturado, colhida e secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo, rendendo 2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-isoindol-1,3-diona como sólido marrom claro (0,158 g, 77,1%): ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,82 s, (4H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 1 H), 1,22 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 0,97 s(3H).

10 Etapla C: 2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-isoindol-1,3-diona (0,158 g, 0,52 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL), esfriado para 0°C e carregado com metilidrazina (30 mL, 0,57 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com dietiléter e os sólidos

15 foram filtrados e filtrado concentrado a vácuo para render de O-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina como um óleo amarelo (0,042 g, 46%). ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 6,06 (bs, 2H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 3,50-3,59 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); EM (APCI+) = 176,9.



20 PREPARAÇÃO 70

(S)-(+)-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol

Etapla A: A uma suspensão de agitação de D-Manitol (1,82 g, 10,0 mmoles) em tetraidrofurano (21 mL) e dimetilformamida (9 mL) foi adicionado monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (0,02 g, 0,1 mmol) em

25 temperatura ambiente, seguiu por 2,2-dimetoxipropano (2,8 mL, 0,023 mol). A mistura de reação foi agitada durante 18 h em temperatura ambiente, então 2,2-dimetoxipropano adicional (0,3 mL, 2,4 mmoles) foi adicionado. A suspensão foi aquecida para 40-45°C, e armazenada durante 2 hr. Bicarbonato

de sódio (1,8 g, 0,016 mol) foi adicionado para neutralizar o ácido e a mistura foi agitada durante 30 minutos. O excesso de Na_2CO_3 foi filtrado e lavado com tetraidrofurano (5 mL). O filtrado foi concentrado. Ao óleo amarelo transparente restante foi adicionado tolueno (15 mL) e a mistura foi agitada a 3-5°C até um sólido gelatinoso amarelo claro formar. O sólido foi filtrado e lavado com hexano (2 x 5 mL). O produto foi secado em um forno a vácuo durante 18 h para dar 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-D-manitol (1,24 g, 47,3%) como um sólido branco sujo, mp 110-113°C.

Etapa B: A uma solução de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol (50 g, 0,191 mol) em água (700 mL), foi adicionado bicarbonato de sódio sólido (20 g). A solução resultante foi agitada até todo o sólido dissolver, e depois esfriada em um banho gelado. Periodato de sódio sólido (81,5 g, 0,381 mol) foi lentamente adicionado em partes à solução. Evolução de gás observada. A mistura branca foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Cloreto de sódio sólido (30 g) foi adicionado, e a mistura foi armazenada durante 15 min. O sólido branco foi filtrado. O filtrado foi esfriado em um banho água gelada. Boroidreto de sódio sólido foi lentamente adicionado. Bolha de gás evoluiu. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente, e agitada durante a noite. A mistura leitosa virou a uma solução transparente. A solução aquosa foi extraída com diclorometano (3 X). A solução orgânica foi lavada com salmoura, e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi removido a vácuo para dar (S)-(+)-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol como um óleo incolor que foi secado durante a noite sob alto vácuo em temperatura ambiente 34,82 g (60%); EM (APCI+) = 133 ($\text{M}^+ + 1$).



25 PREPARAÇÃO 71

(R)-(+)-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL)-METANOL

Etapa A: A uma solução de ácido L-ascórbico (83,9 g, 0,477 mole) em água (600 mL) foi adicionado Pd/C (10%, 8,3 g). A mistura foi

submetida á hidrogenação em um hidrogenador de Parr a 48 psi (3,37 kg/cm²), 18°C durante 62 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para render γ -lactona L-gulônica (81,0 g, 96%) como um sólido branco sujo, após secar a 50°C em um forno a vácuo durante 18 h: P.f. 182-184°C.

5 Etapa B: γ -lactona L-Gulônica (25,0 g, 140,3 mmoles) foi dissolvida em mistura de tetraidrofurano (140 mL) e dimetilformamida (200 mL). Ácido monoidrato de *p*-toluenossulfônico (2,67 g, 14,0 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi esfriada para 0-5°C em um banho de água ge-

10 lada. 2,2-dimetoxipropano (22,4 mL, 182,4 mmoles) foi adicionado a gotas e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi neutralizada com carbonato de sódio sólido (24,0 g), e agitada durante 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com tetraidrofurano. O THF foi removido sob vácuo, e DMF por destilação sob alto vácuo. O sólido laranja

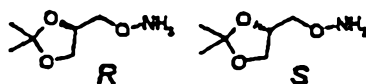
15 resultante foi titulado com tolueno (300 mL), filtrado, lavado com tolueno (20 mL), e secado em um forno a vácuo em 40°C durante 3 dias, para render γ -lactona de ácido 5,6-Isopropilideno-L-gulônico (28,9 g, 94%) como um sólido laranja pálido: mp 155-158°C; EM (APCI+) = 219,0 (M⁺+1).

20 Etapa C: A uma suspensão de agitação de 5,6-O-isopropilideno-1,4-lactona L-gulônica (15,16 g, 69,5 mmoles) em água (0,3 L) foi adicionado periodato de sódio sólido em pequenas partes a 3-5°C. O pH da mistura foi ajustado para 5,5 com 1 N hidróxido de sódio aquoso. A suspensão foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente, depois saturada com cloreto de sódio (20,0 g) e filtrada. Ao filtrado, a 3-50°C, foi adicionado boroidreto de

25 sódio (10,5 g, 0,278 mol) em partes pequenas. A mistura de reação foi agitada durante 18 h em temperatura ambiente. Acetona (100 mL) foi adicionada para destruir o excesso de boroidreto de sódio, e a agitação foi continuada por 30 minutos. A acetona foi removida sob pressão reduzida e o resíduo aquoso foi extraído com diclorometano (3 x 300 mL) e EtOAc (3 x 300 mL).

30 As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas para dar (*R*)-(+)-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (5,07 g, 55,7%) como um líquido transparente incolor: EM (APCI+) =

132,9 ($M^+ + 1$).



PREPARAÇÃO 72

PREPARAÇÃO DE (R)-O-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETIL)HIDROXILAMINA E (S)-O-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETIL)-HIDROXIL-

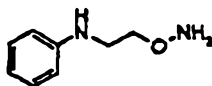
5 AMINA

(R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina e (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina foram preparados de (S)-(+)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol e (R)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol respectivamente pelo procedimento a seguir:

- 10 Etapa A: Um frasco de fundo redondo de 3 mL equipado com agitador mecânico e funil adicional foi carregado com *N*-hidroxiftalimida (68,0 g, 0,416 mol) e tetraidrofurano (1,2 L) sob atmosfera de nitrogênio. A esta solução foi adicionada trifenilfosfina (109,2 g, 0,416 mol) e (R)- ou (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (55,0 g, 0,416 mol). A mistura foi esfriada
- 15 para 3-5°C e azodicarboxilato de dietila (85,2 mL, 0,541 mol) foi adicionado a gotas, mantendo a temperatura interna abaixo de 15°C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente, e agitada durante 18 h. O tetraidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida. Ao sólido laranja restante foi adicionado diclorometano (0,5 L) e a mistura foi agitada durante 1 h. O sólido
- 20 branco (Ph_3PO) foi filtrado e lavado com diclorometano (0,1 L). O solvente foi removido e etanol (0,5 L) foi adicionado ao sólido resultante. A mistura foi agitada durante 2 h a 3-5°C. O sólido branco foi filtrado, foi lavado com uma quantidade pequena de EtOH frio e secado em forno a vácuo a 40°C para
- 25 dar (S)- ou (R)-2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-isoindol-1,3-diona (112,5 g, 97%) como um sólido branco: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,33 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,96 (m, 1 H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,84 (m, 2H); EM (APCI+) = 278 ($M^+ + 1$).

Etapa B: A uma solução de agitação de (S) ou (R)-2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-isoindol-1,3-diona (74,9 g, 0,27 mol) em dicloro-

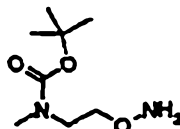
metano (480 mL) a 3-5°C foi adicionada metilidrazina (15,8 mL, 0,29 mole) a gotas. A cor da suspensão tornou-se de amarelo para branco. O banho gelado foi removido e a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi concentrada em um evaporador rotativo. Ao sólido branco foi adicionado éter (0,5 L) e a mistura resultante foi agitada durante 1,5 h em temperatura ambiente. O precipitado branco foi filtrado e lavado com éter (0,2 L). O filtrado foi concentrado em evaporador rotativo para dar (S)-ou (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (39,0 g, 98,3%): ^1H RMN (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); EM (APCI+) = 148,1 ($\text{M}^+ + 1$).



PREPARAÇÃO 73

O-(2-Fenilamino-etil)-hidroxilamina; hidrocloreto

O-(2-Fenilamino-etil)-hidroxilamina foi preparado de 2-fenil-amino-etanol pelo procedimento geral da Preparação 48 e foi isolado como o sal de hidrocloreto através de precipitação de cloreto de hidrogênio etereal. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 6,72-6,61 (m, 3 H), 4,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 3,35 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H); EM (APCI+) = 153,1 ($\text{M}^+ + 1$).



PREPARAÇÃO 74

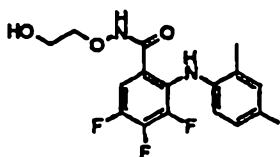
ÉSTER DE TERC-BUTILA DE ÁCIDO (2-AMINOOXETIL)-METIL-CARBÂMICO

20 MICO

Etapas A: Éster de terc-butila de ácido (2-Hidróxi-etil)-metil-carbâmico foi previamente preparado como descrito: Mewshaw, R. E.; et. al. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2007.

Etapa B: Dietilazodicarboxilato foi adicionado a gotas mais de 45 minutos a uma solução de agitação de éster de terc-butila de ácido (2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico (7,10 g, 40,5 mmoles), *N*-hidroxiftalimida (7,17 g, 44,0 mmoles) e trifenilfosfina (11,5 g, 43,8 mmoles) em tetraidrofurano (150 mL). A mistura de reação resultante foi agitada 22 h em temperatura ambiente e concentrada a vácuo em um óleo espesso. Clorofórmio (200 mL) foi adicionado e a solução resultante foi esfriada para efetuar cristalização de dicarboxilato de 1,2-hidrazina de dietila. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado e também diluído com hexanos. Um único cristal de óxido de trifenilfosfina foi adicionado. Os cristais resultantes de óxido de trifenilfosfina foram removidos por filtração e o filtrado foi concentrado a vácuo e cromatografado em gel de sílica para render éster de terc-butila de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico (12,8 g, 98% de rendimento) como um óleo incolor: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (bs, 4 H), 8,55 (bs, H), 4,24 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,50 br t, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,92 e 2,88 (br s, 3 H), 1,39 e 1,36 (br s, 9 H).

Etapa C: Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ilóxi)-etil]-metil-carbâmico (4,50 g, 14,0 mmoles) em diclorometano (40 mL) foi tratado com metilhidrazina (0,78 mL, 14,7 mmoles) e a mistura de reação foi armazenada 6 h em temperatura ambiente. Éter de dietila (80 mL) foi adicionado e a solução heterogênea foi deixada repousar durante a noite. O precipitado foi removido através de filtração e foi lavado com éter (80 mL). O filtrado também foi concentrado e o precipitado resultante foi filtrado e o segundo filtrado concentrado para render éster de terc-butila de ácido (2-Aminoóxi-etil)-metil-carbâmico (2,83 g) como um óleo viscoso: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 5,45 (br s, NH), 3,46 e 3,42 (br s, 2 H), 2,86 br s, 3 H), 1,25 (br s, 9 H); EM (APCI+) = 191,1.

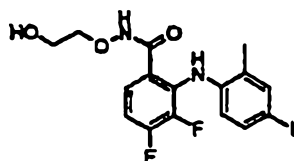


EXEMPLO 13,4,5-TRIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-METIL-FENIL-AMINO)-BENZAMIDA

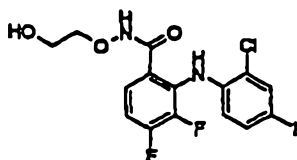
Etapa A: A uma solução compreendida de ácido 2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluor-benzóico (3,60 g, 8,84 mmoles), O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (1,09 g, 10,5 moles) e diisopropiletilamina (2,80 mL, 16,0 mmoles) em diclorometano (50 mL) foi adicionado benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio-hexafluorofosfato (5,26 g, 10,1 mmoles). A solução resultante foi agitada 90 min em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com éter (100 mL) e lavado com água (3 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). Os orgânicos foram secados em sulfato de magnésio anidro e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica para render 2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-viniloxietóxi)-benzamida (3,17 g, 73%) como uma espuma amarelo claro.

Etapa B: Uma solução de 2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-viniloxietóxi)-benzamida (3,00 g, 6,09 mmoles) em etanol (80 mL) foi tratada com 1 M ácido hidrocloreco aquoso (16 mL, 16 moles). A solução resultante foi armazenada durante 2,5 h em temperatura ambiente. Água (50 mL) foi adicionada e a pasta foi filtrada. Os sólidos foram lavados com etanol-água (1:1, 150 mL) e recristalizados de metanol-acetona para render N-(2-hidroxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluor-benzamida (2,12 g, 75%): P.f. 205-207°C (dec); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (br s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,9, 8,7$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,41 (dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1 H), 4,69 (br s, 1 H), 3,79 (br s, 2 H), 3,52 (br s, 2 H), 2,20 (s, 3 H); EM (APCI+) = 467,1; EM (APCI-) = 465,1; Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41,22/41,28; H, 3,03/2,91; N, 6,01/5,79.

Exemplos 2-11 foram preparados pelo procedimento geral do Exemplo 1.

**EXEMPLO 2****3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-METIL-FENILAMINO)-BENZAMIDA**

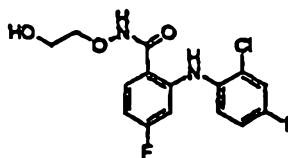
P.F. 181-183°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1 H),
 5 8,50 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,40 (dd, 7,3, 6,6 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 7,3, 9,3 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1 H), 4,70 (br-s, 1 H), 3,81 (br s, 2 H), 3,54 (br s, 2 H), 2,21 (s, 3 H); EM (APCI+) = 449,1; EM (APCI-) = 447,1; Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 42,88/42,94; H, 3,37/3,39; N, 6,25/6,05.

**10 EXEMPLO 3****2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA**

Método A: Pelo procedimento geral do Exemplo 1: P.f. 173-175°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,93 (br s, 1 H), 8,85 (br s, 1 H),
 15 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1 H), 7,25 (dt, J = 8,5, 9,3 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1 H), 4,70 (br s, 1 H), 3,86 (br s, 2 H), 3,56 (br d, J = 3,9 Hz, 2 H); EM (APCI+) = 469,0; EM (APCI-) = 467,0; Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: 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,

20 Método B: A uma solução de éster de pentafluorofenila de ácido 2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-benzóico (10,0 g, 17,4 mmoles) em dimetilformamida anidra (36 mL) foi adicionado 2-(aminoóxi)-etanol (1,6 g,

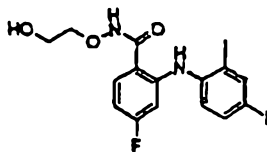
20,8 mmoles) e N,N-diisopropiletilamina (6,0 mL, 34,8 mmoles). A solução resultante foi armazenada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi então concentrada a 20% em volume diluído com acetato de etila (360 mL). A solução resultante foi lavada com água (6 x 60 mL) e salmoura (2 x 60 mL). Os orgânicos foram secados em sulfato de magnésio anidro e concentrados sob pressão reduzida para render um sólido branco que foi purificado em gel de sílica. Elução com metanol de acetato de etila (9:1) rende 2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida (7,31 g, 90%) como um sólido branco. Recristalização de metanol analiticamente rende material puro, idêntico sob todos os aspectos ao material preparado pelo Método A.



EXEMPLO 4

2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-4-FLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (br s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 4,73 br s, 1 H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 3,60 (br t, J = 4,2 Hz, 2 H); EM (APCI+) = 451,0; EM (APCI-) = 449,0; Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₃ClF₂IN₂O₃: C, 39,98/40,07; H, 2,91/2,83; N, 6,22/6,11.



EXEMPLO 54-FLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-
benzamida

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (br s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 7,8, 6,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, 8,3 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 12,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,41 (m, 1 H), 4,08 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 3,80 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H); EM (APCI+) = 431,0; EM (APCI-) = 429,0.

EXEMPLO 62-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidroxi-
etóxi)-benzamida

Rendimento: 96%; P.f. 183-184,5°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1 H), 7,73 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,58 (m, 1 H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 8,5, 5,4 Hz), 4,70 (s amplo, 1 H), 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -137,03 (d, 1F, J = 20,2 Hz), -141,04 (s, 1F), -154,73 (s, 1F); EM (APCI⁺) 486,9 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 484,9 (M-1, 50), 424,9 (100); IR (KBr) 3337 (alongamento O-H), 1652 (alongamento C=O), 1502 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₁ClF₃IN₂O₃: C, 37,02/37,16; H, 2,28/2,29; N, 5,76/5,49.

EXEMPLO 75-cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidroxi-etóxi)-2(4-iodo-fenilamino)-
benzamida

Rendimento: 21%; P.f. 174-176°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,53 (d, 1H, J = 7,1 Hz), AB[7,43 (d, 2 H; J = 8,3 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 7,6 Hz)], 4,67 (s, 1 H), 3,74 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -134,59 (s, 1F), -139,07 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (APCI⁺) 469,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 467,0 (M-1, 40), 406,9 (100); IR (KBr) 1636 cm⁻¹ (alongamento C=O). Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₂ClF₂IN₂O₃: C, 38,45/38,61; H, 2,58/2,43; N, 5,98/5,94.

EXEMPLO 84-FLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

Rendimento: 96%; P.f. 117-119°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 7,69 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,60 (m, 1 H), 7,49 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,27 (m, 1 H), 6,84 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,70 (m, 1 H), 4,73 (s amplo, 1 H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -106,74 (s, 1F), -124,58 (s, 1F); EM (APCI⁺) 435,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 433,0 (M-1, 82), 373,0 (100); IR (KBr) 1638 (alongamento C = O), 1597 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₃F₂IN₂O₃: C, 41,49/41,52; H, 3,02/2,97; N, 6,45/6,18.

EXEMPLO 93,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

Método A: Pelo procedimento geral do Exemplo 32.
Rendimento: 54%; P.f. 155-156°C; ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,56 (dd, 1H, J = 11,0, 1,5 Hz), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -128,18 (s, 1F), -133,11 (s, 1F), -144,16 (s, 1F); EM (APCI⁺) 453,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 451,0 (M-1, 100); IR (KBr) 3349 (alongamento O-H), 1641 (alongamento C = O), 1610 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₂F₃IN₂O₃: C, 39,84/39,99; H, 2,67/2,81; N, 6,20/6,20.

EXEMPLO 105-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenil-amino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

Rendimento: 96%; P.f. 180-180,5°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,72 (m, 1 H), 4,70 (s amplo, 1 H), 3,82 (m, 2H), 3,55 (s, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -127,72 (s, 1F), -134,13 (s, 1F), -140,35 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (APCI⁺) 487,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 484,9 (M-1, 63), 424,9 (100); IR (KBr) 3333 (alongamento O-H), 1643 (alongamento C = O), 1609, 1490 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₁ClF₃IN₂O₃: C, 37,02/37,30; H, 2,28/2,23; N,

5,76/5,69.

EXEMPLO 11

5-BROMO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

- 5 Rendimento: 100%; P.f. 189-190°C; ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 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, 1 H), 4,70 (s amplo, 1 H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6) δ -126,43 (s, 1F), -127,65 (s, 1F), -140,20 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (APCI $^+$) 533,0 (95), 531,0 (M+1, 100); EM (APCI $^-$) 531,0 (40), 529,0 (M-1, 42), 470,9 (95), 468,9 (100); IR (KBr) 3341 (alongamento O-H), 1647 (alongamento C = O), 1606, 1509, 1484 cm^{-1} . Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 33,93/33,89; H, 2,09/2,02; N, 5,27/5,13.

EXEMPLO 12

- 15 4,5-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-METIL-FENILAMINO)-BENZAMIDA

- A uma solução de éster de pentafluorofenila de ácido 4,5-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (2,96 g, 0,533 mmol) em dimetilformamida em temperatura ambiente foi adicionada diisopropiletilamina (0,184 mL, 1,1 mmol). Após a reação agitar durante a noite, a mistura de reação foi concentrada para cerca de meio volume. A solução foi diluída com éter (30 mL) depois lavada com água (4 x 10 mL) e salmoura (10 mL). A camada de éter foi secada em sulfato de magnésio e a mistura resultante foi filtrada. O solvente de filtrado foi removido a vácuo para obter um sólido oleoso. O sólido oleoso foi purificado através de cromatografia de evaporação rápida (35 g sílica gel), eluindo com um gradiente de acetato de etila em hexanos. O solvente foi removido a vácuo para obter um sólido que foi secado durante a noite em uma bomba a vácuo. Recristalização de hexanos-acetona rendeu 4,5-difluor-N-(2-hidroxietóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida como um sólido (0,107 g, 45% de rendimento): P.f. 151,2-152,5°C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 9,22 (br. s, 1 H), 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, 1 H), 4,03 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,69 (t,

2H, J = 4,88 Hz), 2,23 (s, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -132,75, -152,61; EM 478,9 m/z (APCI $^+$); 476,9 m/z (APCI $^-$). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 42,88; H, 3,39; N, 6,25. Encontrado: C, 42,79; H, 3,19; N, 6,02.

5 Exemplos 13 a 20 foram preparados pelo procedimento geral do Exemplo 12.

EXEMPLO 13

5-BROMO-3-4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

10 P.f. 208,2-209,6 C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,62 (br. s, 1 H), 7,79 (dd, 1H, J = 7,08, 1,47 Hz), 7,55 (s, 1 H), 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 -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -126,85, -139,3 (d, -1 = 15,16 Hz). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 36,46; H, 2,68; N, 5,31; F, 7,21; Br, 15,16; I, 24,08. Encontrado: C, 36,67; H, 2,62; N, 5,23; F, 7,23; Br, 15,32; I, 23,3.

EXEMPLO 14

5-BROMO-2-(2-CLORO-4-iodo-fenilamino)-3,4-DIFLÚOR-N-2-HIDRÓXI-ETÓXI)-benzamida

20 P.f. 109,2-200,2 C; ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,11 (br s, 1 H), 8,92 (br. s., 1 H), 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 Hz). ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -126,16, -137,47 (d, J = 17,69 Hz); EM 546,9 m/z, 548,9 m/z (AP $^+$); 544,9 m/z, 546,9 m/z (AP $^-$). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 32,91; H, 2,03; N, 5,12; F, 6,94; Br, 14,58; I, 23,18. Encontrado: C, 32,94; H, 1,95; H, 5,30; F, 6,87; Br, 14,79; I, 22,91.

EXEMPLO 15

5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

30 P.f. 199,1-200,8 C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,57 (br. s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H, J = 7,32, 2,2 Hz), 7,55 (s, 1 H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,3, 1,71

- Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 8,3, 5,86), 4,02 (t, 2H, J = 4,63 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 4,88 Hz), 2,32 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 134,75, -139,56 (t, J = 15,17 Hz); EM 483,0 m/z (AP+); 481,0 m/z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39,82; H, 2,92; N, 5,8; F, 7,87; Cl, 7,35; I, 26,29. En-
- 5 contrado: C, 39,91; H, 2,92; N, 6,0; F, 7,91; Cl, 7,39; I, 27,06.

EXEMPLO 16

5-BROMO-4-FLÚOR-N-2-HIDRÓXI-ETÓXI)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino-benzamida

- P.f. 154,4-156,4; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 9,42 (br. s, 1 H), 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, 2 H, J = 6,84, 4,64 Hz), 2,23 (s, 3H). ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 103,3; EM 508,9 m/z, 510,9 m/z (AP+); 506,9 m/z, 508,9 m/z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrFIN}_2\text{O}_3$: C, 37,75; H, 2,97; N, 5,50.
- 15 Encontrado: C, 37,68; H, 2,7; N, 5,31.

EXEMPLO 17

2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4,5-diflúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

- ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,01 (br. s, 1 H), 9,53 (br. s, 1 H), 7,79 (br. s, 1 H), 7,67 (br. s, 1 H), 7,59 (br. D, 1H, J = 7,82 Hz), 7,32 (d, 1 H, J = 8,55 Hz), 7,26 (br. s, 1 H), 4,03 (br. s, 2H), 3,7 (br. s, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -132,54, -149,93; EM 469,0 (AP+); 467,0 (AP-).
- 20

EXEMPLO 18

4,5-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

- P.f. 189,6-190,6 C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,00 (br s, 1 H), 9,39 (br. s, 1 H), 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, 1 H), 4,02 (t, 2H, J = 4,64 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 4,89 Hz); ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -125,9 (d, J = 50,55 Hz), -132,74, -151,05; EM 453,0 m/z (AP+); 451,0 RN/Z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39,84; H, 2,67; N, 6,20. Encontra-
- 30 do: C, 40,22; H, 2,62; N, 6,03.

EXEMPLO 195-BROMO-4-FLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

- P.f. 173-175 °C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 9,59 (br. s.),
5 7,89 (d, 1H, J = 7,57 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 10,26, 1,95 Hz), 7,55 (m, 1 H),
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 -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ -103,07, -
124,7 (d, J = 53,1 Hz); EM 512,8 m/z, 514,8 m/z (AP+); 510,9 m/z, 512,9 m/z
(AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3 \cdot 0,17 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0,13 \text{ C}_6\text{H}_{14}$: C, 36,66;
10 H, 2,84 N, 5,19. Encontrado: C, 36,65; H, 2,57; N, 5,16.

EXEMPLO 205-CLORO-2-(2-CLORO-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

- P.f. = 178-181 °C; ^1NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,00 (s, 1 H),
15 8,80 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,66 (d, 1H, J = 7,1), 7,47 (d, 1H, J = 8,5), 6,66 (t,
1H, J = 7,6), 4,70 (bs, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,56 (m, 2H); EM (APCI $^+$) =
502,9/504,9. Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C 35,81/35,69,
H 2,20/2,25, N 5,57/5,22, F 7,55/7,72.

Exemplos 21-24 e 26-27 foram preparados pelo método geral do

- 20 Exemplo 38.

EXEMPLO 213,4,5-TRIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida

- P.f. = 185-187 °C; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,79 (s, 1 H),
25 8,32 (s, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,5), 6,60-6,55 (m, 1 H), 4,69 (bs,
1 H), 3,80 (bs, 2H), 3,50 (bs, 2H); EM (APCI $^+$) = P.f. = 185-187 °C; ^1H RMN
(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,79 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (d,
1H, J = 8,5), 6,60-6,55 (m, 1 H), 4,69 (bs, 1 H), 3,80 (bs, 2H), 3,50 (bs, 2H);
EM (APCI $^+$) = 471,0. Anal. Calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{IN}_2\text{O}_3$: C,
30 38,32/38,38; H, 2,36/2,15; N, 5,96/5,76; F, 16,16/15,87.

EXEMPLO 222-(4-BROMO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 146,1-146,4°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 ≤ 4,0 Hz), 3,52 (2H, t, J ≤ 4,0 Hz). Anal. Calc./encontrado para C₁₅H₁₂F₃BrN₂O₃: 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.

EXEMPLO 2310 2-(4-BROMO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-4,5-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 190,8-192,5°C; ¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 9,40 (br s, 1 H), 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). Anal. Calc./Encontrado C₁₅H₁₂BrF₃N₂O₃ anal: C, 44,47/45,55; H, 2,99/2,98; N, 6,91/6,29.

EXEMPLO 242-(4-CLORO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

20 P.f. 142,1-142,5°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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). Anal. Calc./Encontrado para C₁₅H₁₂ClF₃N₂O₃: C, 49,95/50,18; H, 3,35/3,21; N, 7,77/7,70; F, 15,80/15,70; Cl 19,83/9,94.

EXEMPLO 253,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-FENILAMINO)-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

Preparado de 3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-30 xietóxi)-benzamida pelo método geral do Exemplo 86 P.f. 129,6-130,4°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 = 4,7Hz), 3,53 (2H, t, J =

4,7Hz). Anal. Calc./Encontrado para $C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$: C, 55,22/55,16; H, 4,02/3,97; N, 8,59/8,51; F, 17,47/17,15.

EXEMPLO 26

5-CORO-2-(2,4-DIFLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-

ETÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 161,6-162,4°C; 1H RMN (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), 6,947,06 (1H, M); 6,89 6,92 (1H, m), 4,69 (1H, br s), 3,81 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,53 (2H, t, J = 4,6 Hz). Anal. Calc./Encontrado para $C_{15}H_{11}ClF_4N_2O_3$: 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.

EXEMPLO 27

2-(2,4-DIFLÚOR-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-

ETÓXI)BENZAMIDA

P.f. 141,1-141,6°C; 1H RMN (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 Hz); 3,53 (2H, t, J = 4,8 Hz). Anal. Calc./Encontrado para $C_{15}H_{12}F_4N_2O_3$: C, 52,33/52,34; H, 3,51/3,39; N 8,14/8,01; F, 22,07/21,93.

EXEMPLO 28

20 4-FLÚOR-N-3-HIDRÓXI-PROPÓXI)-2-(4-iodo-2-METIL-FENILAMINO)- BENZAMIDA

Etapa A: A uma mistura de ácido 4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenil-amino)-benzóico (3,32 g, 8,95 mmoles) em diclorometano em temperatura ambiente foi adicionada diisopropiletilamina (2,82 mL, 16,2 mmoles). À solução resultante foi adicionado O-[3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-propil]-hidroxilamina (2,19 g, 10,65 mmoles) e PyBOP. Após 1,5 h de agitação, a solução foi diluída com éter (100 mL) e foi lavada com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL), secada em sulfato de magnésio e filtrada, e concentrada a vácuo para obter uma goma. Cromatografou-se a goma usando um gradiente de 100% hexanos a 30% acetato de etila em hexanos durante 45 min. O solvente das frações combinadas foi removido a vácuo para obter uma goma amarela. A goma foi secada em uma bomba a vácuo durante c. a. 18 h que

rendeu N-[3-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-propóxi]-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida como um sólido. (4,06 g, 81% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,3 (br. s., 1 H, 9,0 (br. s., 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,3, 1,95 Hz), 7,36 (br. t., 1H, J = 5,71 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 1,96, 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}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -105,25, EM (AP+) 559,2 m/z, (AP-) 557,1 m/z.

Etapa B: A uma solução de N-[3-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-propóxi]-4-flúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida (4,0 g, 7,27 mmoles) em metanol (5 mL) em temperatura ambiente 5 M H_2SO_4 foi adicionado em metanol (0,073 mL, 0,364 mmol). À reação 5 M H_2SO_4 adicional foi adicionado em metanol após 1 h de agitação, (0,035 mL, 0,182 mmol). Após 2 h de agitação, a reação foi ajustada em pH 7 NaHCO_3 saturado (aq) usando (c. a. 1,5 mL), seguiu pela adição de água (35 mL). A camada aquosa foi com acetato de etila (1 x 20 mL, 2 x 10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura e secados em sulfato de magnésio. A mistura resultante foi filtrada, e o solvente filtrado foi removido a vácuo para obter um óleo que foi secado em uma bomba a vácuo durante o fim de semana. O óleo foi purificado através de cromatografia em evaporação rápida, eluído com um gradiente de 100% hexanos para 100% acetato de etila em 50 min. O solvente foi removido a vácuo de frações combinadas para obter um sólido que foi secado em uma bomba a vácuo durante c. a. 6 h. O sólido recristalizado em uma mistura de hexanos e acetato de etila acetato para render 4-flúor-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzamida como um sólido (2,4 g, 74% de rendimento): P.f. 120,8-122,4 C; ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10,91 (br s, 1 H), 9,59 (br. s, 1 H), 9,68 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,72 (m, 1 H); 6,53 (m, 1 H); 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}F RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 108,14; EM 445,1 m/z (AP+), 443,1 m/z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FIN}_2\text{O}_3$: C, 45,96; H, 4,08; N, 6,31; F, 4,28; I, 28,57. Encontrado: C, 45,78; H, 3,88; N, 6,14; F, 4,30; I, 28,27.

Exemplos 29-33 foram preparados pelo procedimento geral do

Exemplo 28.

EXEMPLO 29

5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-N-(3-HIDRÓXI-PROPÓXI)-2-(4-iodo-2-

5 METILFENILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. 155,2-156,6 °C; ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10,98 (br s, 1 H), 8,70 (br. s, 1 H), 7,66 (dd, 1H, $J = 7,33, 1,95$ Hz), 7,55 (s, 1 H), 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}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 135,0, -139,63 (d, $J = 17,67$ Hz); EM 497,1 m/z (AP+); 495,1 m/z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41,11; H, 3,25; N, 5,64; F, 7,65; Cl, 7,14; I, 25,55. Encontrado: C, 41,09; H, 3,07; N, 5,46; F, 7,63; Cl, 7,24; I, 25,57.

EXEMPLO 30

15 2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-4-FLÚOR-N-(3-HIDRÓXI-PROPÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 158,8-160,8 °C; ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10,90 (br s, 1 H), 9,93 (br. s, 1 H), 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, 2A). ^{19}F -RMN (376 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 108,0; EM 465,1 m/z (AP+), 463,1 m/z (AP-). Anal. Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_2\text{O}_3$: C, 41,36; H, 3,25; N, 6,03; F, 4,09; Cl, 7,63; I, 27,31. Encontrado: C, 41,41; H, 3,13; N, 5,84; F, 4,10; Cl, 7,62; I 27,41

25 EXEMPLO 31

5-BROMO-2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(3-HIDRÓXI-PROPÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 120-121°C; ^1NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (bs, 1 H), 8,91(bs, 1 H), 7,76 (bs, 2H), 7,47 (d, 1H, $J = 8,1$), 6,67 (m, 1 H), 4,48 (bs, 1 H), 3,89 (bs, 2ld), 3,47 (bs, 2H), 1,73 (m, 2H); EM (APCI+) = 560,8/120-121°C; ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (bs, 1 H), 8,91 (bs, 1 H), 7,76 (bs, 2H), 7,47 (d, 1H, $J = 8,1$), 6,67 (m, 1 H), 4,48 (bs, 1 H), 3,89 (bs, 2H),

3,47 (bs, 2H), 1,73 (m, 2H); EM (APCI⁺) = 560,8/562,8, Anal. Calc./ Encontrado para C₁₆H₁₃BrClF₂IN₂O₃: C 34,22/34,45, H 2,33/2,36, N 4,99/4,91, F 6,77/6,72.

EXEMPLO 32

5 3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(3-hidróxi-propóxi)-benzamida

P.f. 151,8-152,4°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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). Anal. Calc./Encontrado para C₃₆H₁₄F₃IN₂O₃: 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.

EXEMPLO 33

15 3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(4-hidróxi-butóxi)-benzamida

P.f. 131,4-131,9°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (1H, s), 8,68 (1 H, 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). Anal. Calc./Encontrado para C₁₇H₃₆F₃IN₂O₃: 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.

20 EXEMPLO 34

5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida

Etapa A: A uma solução de agitação de éster de pentafluorofenila de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-benzóico (5,80 g, 9,51 mmoles) é tetraidrofurano recentemente destilado (40 mL) foram adicionados O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (1,54 g, 10,5 mmoles) e diisopropiletilamina (1,8 mL, 10,5 mmoles). Após 20 horas, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e duas vezes com solução de salmoura saturada. A camada orgânica foi colhida, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cristalização em acetato de etila/hexanos rendendo 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,2-dimetil-

[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-benzamida como um sólido branco (3,7 g, 67,9%): ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 9,82 (bs, 1 H), 8,10 (bs, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47 (bs, 1 H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 6,44-6,47 (m, 1 H), 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); EM (APCI+) = 573,0/575,0.

Etapa B: A uma solução de agitação de 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-benzamida (3,7 g, 6,45 mmoles) em metanol (20 mL) e água (2 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (0,12 g, 0,65 mmol). Após 20 horas a reação foi concentrada a vácuo. O resíduo rendido foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução de NaHCO_3 saturado e duas vezes com solução de salmoura saturada. As camadas orgânicas foram colhidas, secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de cristalização com metanol/água e os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 40°C para render 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida: P.f. = $152-154^\circ\text{C}$ ^1NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,03 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 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, 1 H), 3,89-3,92 (m, 1 H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,30 (2H; parcialmente escondido por HDO); EM (APCI+) = 533,0/535,0; Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 36,05/36,23; H, 2,46/2,40; N, 5,25/5,03; F, 7,13/7,14.

Exemplos 35-37 foram preparados pelo procedimento geral descrito no exemplo 34.

25 EXEMPLO 35

5-CLORO-N-(2,3-DIIDRO-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-METILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. = $67-69^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (s, 1 H), 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, 1 H), 3,74 (A de abx, 1H, $J = 11,7, 3,9$), 3,61 (B de abx, 1H, $J = 11,5, 4,9$), 2,30 (s, 3H); EM (APCI+) = 513,0/515,0, Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 39,83/39,90; H, 3,15/3,23; N,

5,46/5,03; F, 7,41/7,20.

EXEMPLO 36

5-CLORO-N-(3,4-DIIDRÓXI-BUTÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-METILFENILAMINO)-BENZAMIDA

5 P.f. = 135-138°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (bs, 1 H), 8,55 (bs, 1 H, 7,85 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 7,1), 7,51 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H, J = 8,5), 6,53 (dd, 1 H, J = 8,3,5,4), 4,51-4,52 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 2H), 3,53 (bs, 1 H), 3,23-3,28 (cm, 1 H), 2,20 (s, 3H), 1,73-1,77 (cm, 1 H), 1,45-1,48 (cm, 1 H); EM (APCI+) = 135-138°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (bs, 1 H), 8,55 (bs, 1 H, 7,85 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 7,1), 7,51 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H, J = 8,5), 6,53 (dd, 1 H, J = 8,3,5,4), 4,51-4,52 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 2H), 3,53 (bs, 1 H), 3,23-3,28 (cm, 1 H), 2,20 (s, 3H), 1,73-1,77 (cm, 1 H), 1,45-1,48 (cm, 1 H); EM (APCI+) = 527,0, Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 41,05/41,12; H, 3,44/3,41; N, 5,32/5,13; F, 7,21/6,83.

15 EXEMPLO 37

5-CLORO-2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-N-(3,4-DIIDRÓXI-BUTÓXI)-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

20 P.f. = 146-148°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1 H), 8,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1 H), 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, 1 H), 1,52-1,47 (cm, 1 H); EM (APCI+) = 547,0/549,0, Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 37,32/37,26; H, 2,76/2,62; N, 5,12/4,99; F, 6,94/7,07.

EXEMPLO 38

25 N-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

30 A uma solução de agitação de ácido 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (4,52 g, 11,5 mmoles) em tetraidrofurano recentemente destilado (20 mL) a -15°C foi adicionado cloreto difenilfosfínico (2,85 mL, 14,95 mmoles). A mistura de reação resultante foi agitada durante 30 minutos a -15°C. N-Metilmorfolina (1,26 mL, 11,5 mmoles) foi adicionada e agitação foi continuada durante 90 minutos a -15°C. A reação foi carregada de-

pois com O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (2,03 g, 13,8 mmoles) e deixada agitar a -15°C durante 30 minutos. *N*-metilmorfolina (1,9 mL, 17,25 mmoles) foi adicionada e a reação foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente. Após 17 horas, a mistura foi diluída com acetato de etila e dividida duas vezes com solução de NaHCO₃ saturado, depois duas vezes com água, e duas vezes com solução de salmoura saturada. As camadas orgânicas foram colhidas, secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo rendido foi purificado através de coluna de cromatografia e sílica em 3:1 acetato etila/hexanos. As frações correspondentes foram colhidas, secadas a vácuo e cristalizadas de acetato de etila/hexanos rendendo *N*-(2,2-dimetila [1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (4,12 g, 68,6%) como sólido de marrom claro: P.f. = 114-115°C; ¹NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,53-7,55 (m, 1 H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 16,9, 9,3), 6,60-6,65 (m, 1 H), 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); EM (APCI+) = 522,9; Anal. Calc./Encontrado para C₁₉H₁₈F₃IN₂O₄: C, 43,70/43,88; 13, 3,47/3,43; N, 5,36/5,20; F, 10,91/10,87.

EXEMPLO 39

N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLUÓR-2-(2-FLUÓR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA (FORMA II DO COMPOSTO A)

A uma solução de agitação de *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida (3,03 g, 5,81 mmoles) em metanol (30 mL) e água (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (0,11 g, 0,581 mmol). Após 18 horas foi adicionado mais 0,11 g de ácido *p*-toluenossulfônico e 2 mL de água. Após 24 horas adicionais a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução de NaHCO₃ saturado e duas vezes com solução de salmoura saturada. As camadas orgânicas foram colhidas, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo rendendo um sólido marrom claro que foi cristalizado de acetato de etila/hexanos para render *N*-(2,3-

diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida como um sólido branco. P.f. = 135,5-137,3°C; ¹NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 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, 1 H), 4,82 (bs, 1 H), 4,58 (bs, 1 H), 3,84-3,85 (m, 1H), 3,71-3,64 (cm, 2H), 3,33 (2H, parcialmente escondido por HDO);

EM (APCI+) = 483,0; Anal. calc./Encontrado para C₁₆H₁₄F₃IN₂O₄: C, 39,85/40,12; H, 2,93/2,84; N, 5,81/5,65; F, 11,82/11,47.

Alternativamente, o sólido branco bruto de *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida foi suspenso em heptano-CH₂Cl₂ (1:1). A razão foi 6 mL do solvente por grama de sólido. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. O sólido foi filtrado, e secado em um forno a vácuo (20 mm Hg), 45°C durante 18 h, para dar cristais brancos, mp 131-132°C.

EXEMPLO 39A

N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILBENZAMIDA (FORMA I DO COMPOSTO A)

A uma solução de agitação de *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (0,907 g, 1,74 mmol) em metanol (10 mL) e água (1 mL) a temperatura ambiente ácido *p*-toluenossulfônico foi adicionado (0,032 g, 0,17 mmol). Após agitar durante 18 horas a mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo rendido foi dividido entre acetato de etila e água. As camadas orgânicas foram lavadas duas vezes com água e uma vez com solução de salmoura saturada. As camadas orgânicas foram colhidas, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo rendendo um sólido marrom claro que foi dissolvido em etanol e precipitado com água para render *N*-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida como um sólido branco (0,387 g). P.f. = 83-85°C; ¹NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11,87 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 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, 1 H), 4,82 (d, 1H, J = 4,2), 4,58 (t, 1H, J = 5,5), 3,84-3,87 (m, 1 H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,3 (2H, parcialmente escondido por HDO); EM (APCI+) = 483,0;

Anal. calc./Encontrado para $C_{16}H_{12}F_3IN_2O_4 \cdot 0,3 H_2O$: C, 39,41/39,02; H, 3,02/2,93; N, 5,75, 5,81; F, 11,69/11,68.

Alternativamente, o sólido bruto de *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida foi dissolvido em quantidade
5 mínima de etanol fervente (95%). Água foi adicionada a este solvente fervente até torna-se ligeiramente turva. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e depois para 0°C durante 18 h. Sólido formado foi filtrado e secado em um forno a vácuo (20 mm Hg), 45°C durante 18 h, mp 81-84°C.

Além disso, o produto bruto de *N*-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida foi dissolvido em quantidade
10 mínima de acetato de etila fervente e heptano foi adicionado a esta solução até torna-se ligeiramente turva. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e depois para 0°C durante 18 h. Sólido formado foi filtrado e secado em um forno a vácuo (20 mm Hg), 45°C durante 18 h, mp 86°C.

15 Os compostos dos Exemplos 40-48 foram preparados pelos procedimentos descritos nos Exemplos 38 e 39.

EXEMPLO 40

5-BROMO-*N*-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

20 P.f. = 172-174°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,67 (d, 1H, J = 6,8), 7,56 (d, 1H, J = 10,7), 7,34 (d, 1H, J = 8,3), 6,73 (cm, 1 H), 4,81, (m, 1 H), 4,58-4,57 (m, 1 H), 3,86-3,84 (em, 1 H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,30 (2H, parcialmente sob HDO); EM (APCI+) = 561,0.
Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{13}BrF_3IN_2O_4$: C, 34,25/34,27; H, 2,34/2,22;
25 N, 4,99/4,75.

EXEMPLO 41

5-CORO-*N*-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

30 P.f. = 152-155°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (cm, 1 H), 4,81 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 4,58 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 3,87-3,84 (m, 1 H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33 (2H, parcialmente sob HDO); EM (APCI+) = 517,0. Anal.

Calc./Encontrado para $C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_4$: C 37,20/36,88, H 2,54/2,43, N 5,42/5,14, F 11,03/11,70.

EXEMPLO 42

N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)4-FLÚOR-2-2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-

5 BENZAMIDA

P.f. = 173-175°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 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, 1 H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,4 (2H, sob HDO); EM (APCI+) = 465,0.

10 EXEMPLO 43

N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI-3,4,5)-TRIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. 157-160°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,29 (d, 1 H) J = 8,3), 6,58-6,55 (m, 1 H), 4,80 (d, 1H, J = 3,0), 4,57 (t, 1H, J = 5,9), 3,83-3,81 (m, 1 H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,30 (2H, sob HDO); EM (APCI+) = 500,9. Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{13}F_4IN_2O_4$: C, 38,42/38,48; H, 2,62/2,54; N, 5,60/5,55; F, 15,19/14,96.

EXEMPLO 44

2-(4-BROMO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

20 DIFLÚOR-BENZAMIDA

Preparado da maneira do *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (Exemplo 39): P.f. 110-117°C (dec). Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{14}BrF_3BrN_2O_4$: 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.

25 EXEMPLO 45

2-(4-CORO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

P.f. 114,0-114,9°C; 1H RMN (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). Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{14}F_3ClN_2O_4$: 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.

EXEMPLO 46

N-(2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXAN-5-ILÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

- 5 P.f. = 154-155°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1H, J = 10,7, 1,7), 7,40 (t, 1H, J = 7,1), 7,33 (d, 1H, 7 = 8,3), 7,21-7,14 (m, 1 H), 6,69-6,65 (m, 1 H), 3,95 (A de AB, 2H, J = 10,7), 3,80 (B de AB, 2H, J = 12,2), 3,65 (bs, 1 H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); EM (APCI+) = 523,1; Anal.calc/Encontrado para C₁₉H₁₈F₃IN₂O₄: C, 43,70/43,76; 10 H, 3,47/3,44; N, 5,36/5,21; F, 10,91/10,73.

EXEMPLO 47

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-(2-HIDRÓXI-1-HIDROXIMETIL-ETÓXI)-BENZAMIDA

- 15 P.f. 111-114°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (bs, 1 H), 8,64 (bs, 1 H), 7,55 (dd, 1H, J = 10,7, 1,9), 7,40 (t, 1H, J = 7,3), 7,34-7,31 (m, 1 H), 7,20 (dd, 1H, J = 16,6, 9,3), 6,65-6,60 (m, 1 H), 4,64 (bs, 2H), 3,75-3,72 (m, 1 H), 3,48-3,44 (m, 4H); EM (APCI+) = 482,9; Anal.calc/Encontrado para C₁₆H₁₄F₃IN₂O₄: C, 39,85/39,93; H, 2,93/2,93; N, 5,81/5,51; F, 11,82/11,72.

EXEMPLO 48

- 20 5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENIL-AMINO)-N-(HIDRÓXI-1-HIDROXIMETIL-ETÓXI)-BENZAMIDA

- 25 P.f. 173-175°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J = 6,3), 7,55 (d, 1H; J = 9,3), 7,32 (d, 1 H, J = 9,5), 6,69 (m, 1 H), 4,61 (m, 2H), 3,73 (m, 1 H), 3,48 (m, 4H); EM (APCI+) = 516,9/518,9.

EXEMPLO 49

N-[(R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA (FORMA I DO COMPOSTO B)

- 30 Etapa A: A uma solução de ácido 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (39,3 g, 100,0 mmoles) em tetraidrofurano seco (500 mL, 0,2 M), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (14,7 g, 100,0 mmoles), seguiu por N-

- metilmorfolina (27,5 mL, 0,25 mole). A solução de cor laranja foi esfriada com um banho água gelada. Cloreto difenilfosfínico (22,9 mL, 0,12 mole) foi adicionado a gotas. Algum sólido formou. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Foi adicionada água para extinguir a reação e o tetraidrofurano foi evaporado a vácuo. O óleo restante foi dissolvido em acetato de etila (500 mL), lavado com uma mistura de salmoura saturado e bicarbonato de sódio saturado (1:1) duas vezes. O acetato de etila foi removido e o sólido oleoso bruto foi purificado através de cromatografia de evaporação rápida (gel de sílica, hexano-acetona/2: 1) para dar *N*-((*R*)-2,2 Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo fenilamino)-benzamida como um sólido branco sujo após secar em um forno a vácuo a 40°C durante 20 h: 41,7 g (79,8%), P.f. 124-125°C. As frações impuras foram combinadas e purificadas por uma segunda coluna de cromatografia usando a mesma condição para dar uma 2ª batelada de 6,4 g (12,3%), mp 124-125°C, rendimento total 48,1 g (92,1%). ¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 11,9 (s, Br, 1H), 8,7 (s, Br, 1 H), 7,6 (d, 1H, J = 10,99 Hz), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 1 H), 6,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1 H), 4,0 (t, 1H; J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 6,8 Hz), 3,8 (m, 2H), 3,7 (m, 1 H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (s, 3H); ¹⁹F RMN (d⁶-DMSO): δ -128,0, -133,1, -144,3; EM: 523 (M⁺+1).
- Etapas B: *N*-((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida de (22,3 g, 42,7 mmoles) foi suspenso em metanol (223 mL, 10 mL/g), e uma solução de pTsOH·H₂O (4,1 g, 21,35 mmoles) em água (22,3 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h durante os quais todos os sólidos dissolveram-se para dar uma solução incolor, transparente. A solução foi concentrada e extraída com acetato de etila (2 x 300 mL). A solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio, secada em MgSO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado e co-evaporado com heptano para dar um sólido de espuma. A este sólido foi adicionado hexano-CH₂Cl₂ (1: 1, 100 mL) e a mistura foi armazenada durante 30 min. Um sólido branco formou-se que foi filtrado, lavado com hexano. O sólido foi recristalizado de hexano-AcOEt para dar *N*-((*R*)-2,3-diidroxi propóxi)-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzamida como

cristais brancos, 13,57 g (65,9%), após secar em forno a vácuo a 60°C durante 3 dias. Uma segunda coleta de 5,05 g foi obtida do líquido de origem, após recristalização do mesmo sistema de solvente. O rendimento total foi 18,62 g (90,4%): P.f. 89-90°C (Forma II do Composto B). Os cristais combinados foram moídos com um conjunto de almofariz e mão de almofariz para refinar o pó, e secado a 60°C em um forno a vácuo durante 3 dias: P.f. 117-118°C (Forma I do Composto B); $[\alpha]_D^{25} = -2,05^\circ$ (c = 1,12, metanol); Análise Calc. Para. $C_{16}H_{14}F_3I_1N_2O_4$: C, 39,85; H, 2,93; N, 5,81; F, 11,82, I, 26,32. Encontrado: C, 39,95; H, 2,76; N, 5,72; F, 11,71; I, 26,53, ^1RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 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, 1 H, 4,82 (bs, 1 H), 4,58 (bs, 1 H), 3,843,85 (m, 1 H), 3,71-3,64 (cm, 2H), 3,33 (2H, parcialmente escondido por HDO).

EXEMPLO 49A

15 N-[(R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-IODO-FENILAMINO)-BENZAMIDA (FORMA II DO COMPOSTO B)

Etapa A: A uma solução de ácido 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (2,25 g, 5,10 mmoles) em tetraidrofurano seco sob atmosfera de nitrogênio, a -15°C foi adicionado cloreto difenilfosfínico (1,26 mL, 6,63 mole) a gotas. Após agitar 20 min., N-metil morfolina (0,70 mL, 6,375 mmoles) foi adicionada e a reação agitada um adicional de 20 min. (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (0,748 g, 5,1 mmoles) foi adicionada e a reação agitada durante 1 hora em cujo ponto N-metilmorfolina (0,7 mL, 6,37 mmoles) foi adicionada. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A reação foi concentrada a vácuo e depois diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (2x), salmoura (1x), secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em SiO_2 usando 4:1 hexano/EtOAc como eluato para fornecer 1,828 (68%) de um sólido vermelho castanho.

30 Etapa B: N-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (0,210 g, 0,40 mmol) foi colocada em suspensão em 10:1 metanol/ H_2O e pTsOH· H_2O (0,008 g, 0,04 mmol) foi

adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h durante as quais todos os sólidos dissolveram para dar uma solução incolor, transparente. A solução foi diluída com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio (2x), salmoura (1x) e secada em Na₂SO₄. Após 5 filtração o filtrado foi concentrado e recristalizado de EtOAc e heptano. Este sólido foi lavado com heptano CH₂Cl₂ (1: 1 e secado a vácuo a 60°C para dar para N-((R)-2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida como um sólido branco, (0,136 g, 70%). Produto encolhe a 90,8°C, funde a 115-117°C. Análise mostra C 40,92, H 3,16, N 5,41, F 11,30, 10 I 23,92 (6,75% EtOAc, 0,96% heptano).

EXEMPLO 50

N-[(S)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENIL-AMINO)-BENZAMIDA (FORMA I DO COMPOSTO C)

Preparado de (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxil- 15 amina e ácido 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento descrito acima para N-[(R)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida: P.f. 116-118°C (Forma H do Composto C); e P.f. 116-118°C (Forma I do Composto C); [α] = +1,77° (c = 1,13, metanol). Análise: Calc. para: C₁₆H₁₄F₃I₁N₂O₄: C, 39,85; H, 2,93; N, 5,81; F, 11,82, I, 20 26,32. Encontrado: C, 40,01; H, 2,73; N, 5,84; F, 11,45; I, 26,42.

EXEMPLO 50A

N-[(S)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4)-BENZAMIDA (FORMA II DO COMPOSTO C)

Preparado de (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxil- 25 amina e ácido 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento alternativo descrito acima para N-[(R)-2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida: P.f. 118-119°C.

EXEMPLO 51

5-CLORO-2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-N-[(R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

Preparado de (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxil- amina e ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-benzóico pelo

procedimento descrito para *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida: P.f. 155-156°C; $[\alpha]_D^{25} = -5,1^\circ$ (mg/mL de *c* = 3,5, etanol); ^1NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 8,83 (s, 1H), 7,76, (s, 1 H), 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, 1 H), 4,60 (bs, 1 H), 3,89-3,92 (m, 1 H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,30 (2H, parcialmente escondido por HDO); EM (APCI+) = 533,0/535,0; Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: 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.

EXEMPLO 52

10 5-CORO-2-(2-CORO-4-ODO-FENILAMINO)-N-[(S)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

Etapa A: Um frasco de fundo redondo de único gargalo de 1 L equipado com um agitador magnético foi carregado com uma solução de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-benzóico (59,6 g, 135 mmoles) em tetraidrofurano seco (300 mL). A solução foi esfriada para 0°C em um banho gelado de acetona. A esta solução foram adicionados diisopropiletilamina (34,8 g, 270 mmoles), (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (29,7 g, 202 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (30,93 g, 202 mmoles) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (BOP) (89,32 g, 202 mmoles). Após 30 minutos, o banho gelado foi removido, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em éter de dietila. A solução orgânica foi lavada com 10% de hidróxido de sódio aquoso (3 x 500 mL) e salmoura, e secado (MgSO_4). A solução foi concentrada para render 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-benzamida (69,9 g) como um sólido amarelo pálido que foi diretamente usado na próxima reação de hidrólise.

Etapa B: Um frasco de fundo redondo de único gargalo de 3 L equipado com um agitador magnético foi carregado com uma solução de 5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3,4-diflúor-benzamida (69,9 g, 122 mmoles) em tetraidrofurano (1,5 L). Solução a 1 N de ácido hidrocloreco aquoso (500 mL) foi adicionada e a

mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada e extraída com acetato de etila (3 x 800 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio aquoso saturado (500 mL) e salmoura (500 mL), e secado (MgSO₄). O sólido de amarelo pálido bruto foi recristalizado de acetato de etila/hexano e secado a 70°C em forno a vácuo para render 5-Cloro-2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-((S)-2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-difluor-benzamida (35 g, 54%) como cristais amarelos claros: P.f. 153-154°C; $[\alpha] = +3,36^\circ$ (c= 1,04, metanol); ¹H RMN (d⁶-DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 6,66 (t, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 3H); ¹⁹F RMN (d⁶-DMSO) δ -133,21 (s, 1F), -137,18 (s, 1F); EM (m/z): 534 (68), 532 (100), 483 (28), 481 (41), 440 (51). Anal. Calc./Encontrado para C₁₆H₁₃Cl₂F₂IN₂O₄: 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.

15 EXEMPLO 53

5-COLORO-N-[(2(R),3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4- IODO-FENILAMINO)-BENZAMIDA

Preparado de (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil) hidroxi-lamina e ácido 5-cloro-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento descrito acima para N-[(R)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida: P.f. 142-143°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (cm, 1 H), 4,81 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 4,58 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 3,87-3,84 (m, 1 H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33 (2H, parcialmente sob HDO).

25 EXEMPLO 54

5-COLORO-N-[(2(S)-3-DIIDRÓXI-PROPÓXI]-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4- IODO-FENILAMINO)-BENZAMIDA

Preparado de (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil) hidroxi-lamina e ácido 5-cloro-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento descrito acima para N-[(R)-2,3-diidroxi-propóxi]-3,4-difluor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida: P.f. 157 158°C; $[\alpha] = +5,29^\circ$ (c= 1,02, metanol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 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, 1 H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33 (2H, parcialmente sob HDO). Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{13}ClF_3N_2O_4$: 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.

EXEMPLO 55

2-4-BROMO-2-FLÚOR-FENILAMINO)-N-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-BENZAMIDA

Preparado da maneira de N-[2,3-Diidróxi-propóxi]-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (Exemplo 39) com a seguinte exceção: os orgânicos foram secados em sulfato de sódio e concentrados para render uma espuma branca. Esta foi aquecida para 100°C sob vácuo (0,5 mm) durante 1 hr para render um vidro: P.f. 52°C (encolhimento), 70°C (fusão); $[\alpha] = -4,4^\circ$ (c = 6,8, etanol); 1H RMN (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]. Anal. Calc./Encontrado para $C_{16}H_{14}BrF_3BrN_2O_4$: 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.

Os compostos dos Exemplos 56-61 foram preparados pelo procedimento geral do Exemplo 1.

EXEMPLO 56

2-(2-CLORO-4-ODO-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-VINILÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

Rendimento: 55%; P.f. 141,5-143,0°C; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,01 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,51-7,42 (m, 2 H), 7,27 (ddd, J = 9,0, 8,8, 7,8 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 4,06 (br s, 2 H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,87 (br s, 2 H); ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -132,4, -141,4; EM (APCI+) = 495,1; EM (APCI-) = 493,0, Anal. Calc./encontrado para $C_{17}H_{14}ClF_2N_2O_3$ com 0,08 mole C_6H_{14} residual: C, 41,86/41,90; H, 3,04/2,91; N, 5,59/5,72.

EXEMPLO 57**2-(2-CLORO-4-ODO-FENILAMINO)-3,4,5-TRIFLÚOR-N-(2-VINILÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA**

Rendimento: 25%; P.f. 115-116°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,73 (d, 1H; J = 1,7 Hz), 7,59 (m, 1 H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 6,54 (m, 1 H), 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); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -137,08 (d, 1F, J = 20,2 Hz), -140,97 (s, 1F), -154,65 (s, 1F); EM (APCI⁺) 513,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 511,0 (M-1, 65), 424,9 (100); IR (KBr) 1647 (alongamento C = O), 1621, 1488 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₇H₁₃ClF₃N₂O₃: C, 39,83/40,04; H, 2,56/2,54; N, 5,46/5,32.

EXEMPLO 58**4-FLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ODO-FENILAMINO)-N-(2-VINILÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA**

Rendimento: 44%; P.f. 103,5-104°C; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 7,69 (dd, 1H, J = 10,5, 2,0 Hz), 7,60 (m, 1 H), 7,49 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,27 (m, 1 H), 6,84 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,70 (m, 1 H), 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); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -106,73 (s, 1F), -124,58 (s, 1F); EM (APCI⁺) 461,0 (M+1, 100); EM (APCI⁻) 459,0 (M-1, 100); IR (KBr) 1641 (alongamento C = O), 1602 cm⁻¹. Anal. Calc./encontrado para C₁₇H₁₅F₂N₂O₃: C, 44,37/44,42; H, 3,29/3,28; N, 6,09/5,89.

EXEMPLO 59**3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ODO-FENILAMINO)-N-(2-VINILÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA**

¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,57 (dd, 1H, J = 11,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,41-7,32 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 6,46 (dd, J = 14,2, 6,8 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J = 14,2, 1,5 Hz, 1 H), 4,00 (br s, 2 H), 3,97 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1 H), 3,84 (br s, 2 H); ¹⁹F RMN (376 MHz; DMSO-d₆) δ -128,1 (s, 1 F), -133,1 (s, 1 F), -144,3 (d, 17,7 Hz, 1 F). Anal.

Calc./encontrado para $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$: C, 42,70/42,30; H, 2,95/2,92; N, 5,86/5,52.

EXEMPLO 60

5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ODO-FENILAMINO)-N-(2-VINILÓ-

XI-ETÓXI)-BENZAMIDA

Rendimento: 34%; P.f. 119-120°C; 1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,71 (m, 1 H), 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 -RMN (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); EM (APCI⁺) 511,0 (M-1, 100); IR (KBr) 1646 (alongamento C = O), 1608 cm^{-1} . Anal. Calc./encontrado para $C_{17}H_{13}ClF_3IN_2O_3$: C, 39,83/39,78; H, 2,56/2,57; N, 5,46/5,36.

EXEMPLO 61

5-BROMO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ODO-FENILAMINO)-N-(2-

VINILÓXI-ETÓXI)-BENZAMIDA

Rendimento: 39%; P.f. 128-130°C; 1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 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, 1 H), 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 -RMN (376 MHz; DMSO- d_6) δ -126,37 (s, 1F), -127,54 (s, 1F), -140,31 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (APCI⁺) 558,9 (100), 556,9 (M+1, 98); EM (APCI⁻) 556,9 (31), 554,9 (M-1, 32), 468,9 (100); IR (KBr) 1644 (alongamento C = O), 1607, 1515, 1490 cm^{-1} . Anal. Calc./encontrado para $C_{17}H_{13}BrF_3IN_2O_3$: C, 36,65/36,71; H, 2,35/2,23; N, 5,03/4,97.

Os compostos dos Exemplos 62-64 foram preparados pelo procedimento geral do Exemplo 12.

EXEMPLO 62

5-BROMO-2-(2-CLORO-4-ODO-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-1,1-DIMETIL-ETÓXI)-BENZAMIDA

P.f. = 179-181°C; 1H RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H, J = 6,8), 7,72 (s, 1 H), 7,43 (d, 1H, J = 8,5), 6,59 (m, 1 H), 4,55 (t, 1H, J = 6,4), 3,20 (d, 2H, J = 5,9), 1,09 (s, 6H); EM (AP-

Cl+) = 574,9/576,9. Anal. calc./Encontrado para $C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$: C 35,48/35,56, H 2,63/2,53, N 4,87/4,71, F 6,6b/6,68.

EXEMPLO 63

3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-1,1-DIMETIL-ETÓXI-2-(4-iodo-2-metil-

5 FENILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. = 175-176°C; 1H RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,41 (m, 1H, 7,32 (d, 1H, J = 8,3), 7,32 (q, 1H, J = 16,4,8,8), 6,38 (m, 1 H), 4,59 (bs, 1H), 3,15 (d, 2H, J = 4,9), 2,17 (s, 3H), 1,08 (s, 6H); EM (APCI+) = 477,0. Anal. calc./Encontrado para $C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$ (0,05 eq CH_2Cl_2): C 45,12/44,73, H 4,01/3,96, N 5,83/5,54, F 7,91/7,71.

EXEMPLO 64

2-(2-CLORO-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidrÓxi-2-metil-propÓxi)-benzamida

15 Rendimento: 17%; P.f. 140-153°C; 1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,76 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,42 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,63 (s, 2H), 1,12 (s, 6H); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6) δ -132,53 (s, 1F), -141,45 (d, 1F); EM (APCI $^+$) 496,9 (M+1, 100); EM (APCI $^-$) 495,0 (M-1, 48), 20 406,9 (100); IR (KBr) 1637 cm^{-1} (alongamento C = O). Anal. Calc./encontrado para $C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$ com 0,03 mole de acetona residual: C, 41,18/41,57; H, 3,27/3,14; N, 5,62/5,31.

Os compostos dos Exemplos 65-76 foram preparados pelo procedimento geral do Exemplo 38.

25 EXEMPLO 65

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidrÓxi-1,1-dimetil-etÓxi)-benzamida

P.f. = 182-183°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,54 (d, 1H, J = 11,0), 7,39 (m, 1 H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1), 7,24 (dd, 1 H, J = 16,9, 9,5), 6,59-6,56 (m, 1 H), 4,58, (m, 1 H), 3,16 (d, 2H, J = 6,3), 1,08 (s, 6H); EM (APCI+) = 182-183°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,54 (d, 1H, J = 11,0), 7,39 (m, 1 H), 7,31 (d,

1H, J = 8,1), 7,24 (dd, 1 H, J = 16,9, 9,5), 6,59-6,56 (m, 1 H), 4,58, (m, 1 H), 3,16 (d, 2H, J = 6,3), 1,08 (s, 6H); EM (APCI+) = 481,0. Anal. Calc./encontrado para $C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$ (+0,47 $C_4H_8O_2$): C, 43,47/43,86; H, 3,82/3,40; N, 5,37/5,60.

5 EXEMPLO 66

5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENIL-AMINO)-N-2-HIDRÓXI-1,1-DIMETIL-ETÓXI)-BENZAMIDA

P.f. = 178-180°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 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, 1 H), 4,57 (t, 1H, J = 6,1), 3,19 (d, 2H, J = 6,6), 1,10 (s, 6H); EM (APCI+) = 514,9/516,9. Anal. Calc./Encontrado para $C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$: C, 39,67/39,99; H, 2,94/2,74; N, 5,44/5,31; F, 11,07/11,05.

EXEMPLO 67

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 156,7-156,9°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (1H, s), 8,70 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 1,9Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 16,7 Hz, 9,4Hz), 6,62-6,67 (1H, m), 4,57 (1H, br s), 3,58 (2H, s), 1,09 (6H, s). Anal. Calc./Encontrado para $C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$: C, 42,52/42,48; I, 3,36/3,21; N, 5,83/5,67; F, 11,87/11,51; I, 26,43/26,38.

EXEMPLO 68

3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-3-METÓXI-PROPÓXI)-2-(4-iodo-2-METILFENILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. 136,2-136,5°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 16,6 Hz, 9,3 Hz), 6,45 (1H, dd, 7 8,4 Hz, 5,6 Hz), 4,97 (1H, s), 3,69-3,79 (3H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,21 (3H, s), 2,21 (3H). Anal. Calc./Encontrado para $C_{18}H_{19}F_2IN_2O_4$: 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.

EXEMPLO 695-BROMO-2-(2-CLORO-4-ODO-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-3-METÓXI-PROPÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 139,5-140,1°C; ^1H RMN (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 Hz, 1,5 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). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$: 0,34,52/34,92; H, 2,56/2,54; N, 4,74/4,67; F, 6,42/6,48; I, 21,45/21,12.

EXEMPLO 703,4-DIFLÚOR-N-(1-HIROXIMETIL-CICLOPROPILMETÓXI)-2-(4-ODO-2-METILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. 165,4-165,6°C; ^1H RMN (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 = 4,9Hz). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: 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.

EXEMPLO 715-BROMO-2-(2-CLORO-4-ODO-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(1-HIDRÓXI-METIL-CICLO-PROPIL-METÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 152,6-153,9°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 6,6Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,5Hz), 6,63-6,67 (1H, m), 4,53 (1H, br s), 3,73 (2H, s), 3,33 (2H, s), 0,36 (4H, J = 4,9Hz). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 36,79/37,21; I, 25,57/25,57; N, 4,77/4,64; F, 6,47/6,58; I, 21,60/21,78.

EXEMPLO 723,4-DIFLÚOR-2-(4-ODO-2-METIL-FENILAMINO)-N-(3,3,3-TRIFLÚOR-2-HIDRÓXI-PROPÓXI)-BENZAMIDA

P.f. 175,2-175,5°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,47 (1H, s), 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). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{IN}_2\text{O}_3$:

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.

EXEMPLO 73

5-BROMO-2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(3,3,3-TRIFLÚOR-2-HIDRÓXI-PROPÓXI)-BENZAMIDA

5 P.f. 186,9-187,3°C; ^1H RMN (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, 1,5 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). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClF}_5\text{IN}_2\text{O}_3$: 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.

EXEMPLO 74

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-[TRANS-(2-HIDROXIMETIL-CICLOPROPILMETÓXI)]-BENZAMIDA

15 P.f. 128,5-128,7°C; ^1H RMN (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). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 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.

EXEMPLO 75

5-CLORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENIL-AMINO)-N-[TRANS-(2-HIDROXIMETIL-CICLOPROPIL-METÓXI)]-BENZAMIDA

25 P.f. 152,5-153,1°C; ^1H RMN (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). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 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.

EXEMPLO 76

N-(2,3-DIIDRÓXI-3-METIL-BUTÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-BENZAMIDA

P.f. = 180-183°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (s, 1 H),

8,69 (bs, 1 H), 7,56 (d, 1H, J = 10,7), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, 1H, J = 9,0), 7,20 (dd, 1 H; J = 16,6, 8,3), 6,65 (m, 1 H), 4,87 (bs, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,07 (d, 1H, J = 9,8), 3,65 (t, 1H, J = 9,8), 3,44-3,41 (m, 1 H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); EM (APCI+) = 511,1. Anal. calc./Encontrado para $C_{18}H_{18}F_3IN_2O_4$ (+0,22 eq $C_4H_2O_2$): C, 42,82/43,20; H, 3,76/3,61; N, 5,29/5,15.

EXEMPLO 77

2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-2-FENILAMINO-ETÓXI)-BENZAMIDA

O composto de título foi preparado da maneira descrita no exemplo 1. Um sólido branco: P.f. 157,8°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,3 (s, 1 H), 7,70 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6 Hz, 1,95 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 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 RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ - 139,77 (s, 1F), -143,39 (d, J = 20,2 Hz, 1F).

EXEMPLO 78

3,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-METIL-FENILAMINO)-N-2-METILAMINO-ETÓXI)-BENZAMIDA

Etapas A: A uma solução de éster de terc-butila de ácido (2-aminoóxi-etil)-metil-carbâmico (0,63 g, 3,31 mmoles) e diisopropiletilamina (0,6 mL, 3,44 mmoles) em dimetilformamida (10 mL) foi adicionado éster de pentafluorofenila de ácido 3,4-Diflúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-benzóico (1,66 g, 2,99 mmoles). A mistura de reação resultante foi agitada 5 h em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com éter (100 mL), lavado com água (2 x 25 mL) e salmoura (2x 25 mL), secado em sulfato de magnésio e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica. Eluição com diclorometano rendeu éster de terc-butila de ácido [2-({1-[3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)-fenil]-metanoil}-aminoóxi)-etil]-metil-carbâmico (1,05 g, 62%) como uma espuma branca: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 e 11,80 (br s, 1 H), 8,49 (br s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,46 (dd, J = 7,8, 5,9 Hz, 1 H), 3,85 (br s, 2 H), 3,35 (br s, 2 H), 2,79 (br s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,36 e 1,33 (s, 9 H); ^{19}F RMN (376 MHz,

DMSO- d_6) δ -132,9, -143,3 (d, J = 17,7 Hz); EM (APCI+) = 562,1.

Etapa B: ácido trifluoroacético (3,0 mL, 39 mmoles) foi adicionado a uma solução a 0 °C de éster de terc-butila de ácido [2-({1-[3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanoil}-aminoóxi)-etil]-metil-carbâmico

5 (0,75 g, 1,3 mmol) em diclorometano (12 mL). A solução resultante foi agitada 2,5 h a 0°C e diluída com éter (50 mL). Água (20 mL) foi adicionada e, com agitação vigorosa, o pH da camada aquosa foi ajustado para pH 8 com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura heterogênea foi agitada 30 min e o precipitado foi removido através de filtração e lavado com água-etanol (2:1) e acetona. O sólido (471 mg) foi secado durante a noite a vácuo e também foi titulado com metanol quente e secado a 70°C sob pressão reduzida para render 3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metilamino-etóxi)-benzamida (272 mg) como um pó branco: P.f. 183-185 (dec); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1 H), 7,69 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,95 (apx. q, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,40 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,87 (br t, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,82 (br s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- D_6) δ -137,7 (d, J = 7,6 Hz), -143,3 (d, J = 20,2 Hz). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2 + 0,07 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 44,50/44,61; H, 4,01/3,97; N, 9,01/8,72.

20 EXEMPLO 79

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-(2-METILAMINO-ETÓXI)-BENZAMIDA, SAL DE HIDROCLORETO

Etapa A: Uma solução de ácido 3,4-difluór-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (3,11 g, 7,91 mmoles) em tetraidrofurano (20 mL) foi esfriada com um banho a -40°C e tratada com N-metilmorfolina (0,87 mL, 7,9 mmoles). Cloreto difenilfosfínico (2,00 mL, 10,5 mmoles) foi adicionado a gotas mais de 5 min e a mistura de reação foi agitada durante 90 min durante cujo tempo a temperatura do banho gelado esquentou lentamente para 0°C. A mistura de reação foi esfriada novamente para -40°C e éster de terc-butila de ácido (2-aminoóxi-etil)-metil-carbâmico (2,00 g, 10,5 mmoles) foi adicionado como uma solução em tetraidrofurano (6 mL). Após um 10 min adicional, N-metilmorfolina (1,33 mL, 12,1 mmoles) foi adicionado. A tempe-

ratura do banho gelado foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente mais de 4 h e a mistura de reação também foi armazenada durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etila (40 mL) e lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (2 x 10 mL). Os orgânicos foram secados em sulfato de magnésio, concentrados e purificados através de cromatografia em gel de sílica. Eluição com 35% de acetato de etila-hexanos rende éster de terc-butila de ácido [2-({1-[3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-fenil]metanoil)-aminoóxi-etil]-metil-carbâmico (3,28 g, 73% de rendimento) como uma espuma branca suja: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 e 11,75 (br s, 1 H total), 8,66 (br s, 1 H), 7,54 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (br t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,33 (br d, J = 8,8 Hz), 7,20 (m, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 3,85 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,34 (br s, 2 H), 2,81 e 2,79 (br s, 3 H total), 1,34 e 1,32 (s, 9 H total); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,0 (d, J = 32,9 Hz), -133,0, -144,2 (d, J = 17,7 Hz); EM (APCI-) = 564,1.

Etapa B: éster de terc-butila de ácido [2-({1-[3,4-Difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-fenil]-metanoil)-aminoóxi-etil]-metil-carbâmico (3,28 g, 5,80 mmoles) foi dissolvido em solução de cloreto de hidrogênio etérea (20 mL, 1,0 M em éter de dietila). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 48 h, durante cuja precipitação um sólido branco resultou. Hexanos (20 mL) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada vigorosamente durante um adicional de 20 min. A mistura de reação foi filtrada, e o bolo de filtro foi rompido com um espátula. O sólido foi lavado com hexanos (50 mL) e éter (20 mL) e foi secado a vácuo para render um pó de cor bronze de fluxo livre (2,46 g, 85% de rendimento). Recristalização de acetoneitrila rende agulhas incolores: P.f. 173-176°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1 H), 8,76 (br s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 7,55 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,1, 6,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,23 (dt, J = 7,6, 9,2 Hz, 1 H), 6,64 (td, J = 8,8, 4,2 Hz, 1 H), 4,05 (t, 4,9 Hz, 2 H), 3,11 (br s, 2 H), 2,56 (t, J = 4,6 Hz, 3 H); ^{19}F RMN (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). Calc. Anal./Encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{Cl}$: 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.

EXEMPLO 803,4-DIFLÚOR-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2,2,2-triflúor-etilamino)-etóxi]-benzamida; hidrocloreto

- Etapa A: Dietilazodicarboxilato (3,60 mL, 22,9 mmoles) foi adicionado a gotas mais de 30 min a uma solução compreendida de O-[2-(2,2,2-triflúor-etilamino)-etil]-hidroxilamina (3,19 g, 22,3 mmol, preparado como em *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4300), trifenilfosfina (6,05 g, 23,1 mmoles), e *N*-hidroxiftalimida (3,65 g, 22,4 mmoles). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente. Após 20 h, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em 60 mL de clorofórmio morno. Ao esfriar, cristalização de 1,2-dicarboxilato de hidrazina de dietila resultou. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado e também diluído com éter. Um único cristal de óxido de trifenilfosfina foi adicionado, iniciando precipitação abundante. O precipitado resultante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a vácuo e cromatografado em gel de sílica. Eluição com acetato de etila-hexanos (2:1) rende 2-[2-(2,2,2 triflúor-etilamino)-etóxi]-isoindol-1,3-diona (4,05 g, 63% de rendimento) como um óleo incolor: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, 1 H); EM (APCI+) = 289,0.
- Etapa B: Diclorometano (5 mL) foi adicionado a 2-[2-(2,2,2-triflúor-etilamino)-etóxi]-isoindol-1,3-diona (0,46 g, 1,6 mmol) e a solução resultante foi esfriada para 0°C. Metilidrazina (0,086 mL, 1,62 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Éter (20 mL) foi adicionado e o precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado a vácuo. Dimetilformamida (5 mL) foi adicionada e a solução resultante foi tratada consecutivamente com éster de pentafluorofenila de ácido 3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzóico (0,847 g, 1,51 mmol) e diisopropiletilamina (0,60 mL, 3,4 mmoles). A mistura de reação resultante foi armazenada durante a noite, diluída com acetato de etila e lavada com água (4x) e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia em gel de sílica (acetato de etila-hexanos, 1:1) rende 3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-

(2,2,2-trifluór-etilamino)-etóxi]-benzamida (0,70 g, 83% de rendimento) como uma espuma cérea: ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 10,98 (br s, 1 H), 8,69 (br s, 1 H), 7,52 (br s, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,6$ Hz, 6,4 Hz, 1 H), 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 RMN (376 MHz, Acetona- d_6) δ -73,1 (t, $J = 10,0$ Hz, 3F), -133,8 (s, 1F), -143,2 (s, 1F); EM (APCI+) = 530,0.

Etapa C: O sal de hidrocloreto foi preparado mediante tratamento de uma solução de 3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-[2-(2,2,2-trifluór-etilamino)-etóxi]-benzamida (375 mg, 0,708 mmol) em éter (5 mL) com cloreto de hidrogênio etéreo (2 mL, 1,0 M em éter) e precipitação pela adição de hexanos (50 mL). O sólido resultante foi secado durante a noite a vácuo a 75°C para render um pó cor palha. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 12,35 (br s, 1 H), 8,84 (br s, 1 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,40 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz, 1 H), 7,00 (q aparente, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J = 8,4$ Hz, 6,40 Hz, 1 H), 4,43 (br s, 2H), 4,17 (br q, 2H), 3,59 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, Acetona- d_6) δ -68,39 (s, 3F), -133,07 (s, 1F), -143,20 (s, 1F). Calc. anal./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{IN}_3\text{O}_2 + 0,86 \text{ HCl}$: C, 38,57/38,77; H, 3,21/3,04; N, 7,49/7,19; Cl, 5,44/5,66,

EXEMPLO 81

2-(2-CLORO-4-iodo-FENILAMINO)-4-FLÚOR-N-(2-HIDRÓXI-ETÓXI)-N-METIL)-BENZAMIDA

Uma solução de 2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-benzamida (0,460 g, 1,02 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foi consecutivamente tratada com carbonato de potássio (0,61 g, 4,4 mmoles) e iodometano (0,075 mL, 1,2 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada 1 h em temperatura ambiente, diluída com água em excesso e com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. Cromatografia em gel de sílica rende um sólido branco (200 mg). Purificação adicional por cromatografia em C-18 de gel de sílica de fase reversa (30% de acetonitrila de água) rende 2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-4-flúor-N-(2-hidróxi-etóxi)-N-metil-benzamida (139 mg, 29% de rendimento) como uma espuma branca: ^1H

RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,45 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,77 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,90 (t, J = 2 H), 3,85 (br m, OH), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H); ^{19}F -RMN (376 MHz, Acetona- d_6) δ -109,8 (dd, J = 10,1, 7,6 Hz); EM (APCI+) = 465,0.

EXEMPLO 82

ÉSTER DE ETILA DE ÁCIDO 2-((1-[3,4,5-TRIFLÚOR-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanoil)-aminoóxi)-acético

A uma solução de 0°C de 3,4,5-trifluór-N-(2-hidróxi-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida (0,25 g, 0,536 mmol) em THF (10,72 mL) foi adicionada trietilamina (0,113 mL, 0,804 mmol). Após 5 min, cloreto de acetila (0,039 mL, 0,536 mmol) foi adicionada à solução fria que imediatamente produziu um precipitado. Após agitar por 50 min entre 0-5°C, a mistura de reação foi dividida entre água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em sulfato de magnésio anidro. A mistura resultante foi filtrada e o bolo de filtro foi enxaguado completamente com acetato de etila. O filtrado foi concentrado a vácuo para obter um óleo amarelo (0,1755 g). óleo bruto foi submetido à cromatografia usando um gradiente de hexanos e acetato de etila. Combinou-se as frações e removeu-se o solvente a vácuo para obter um sólido. O sólido foi recristalizado em uma mistura de hexanos/acetona para render 0,0221 g (8%) de um sólido; ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6): δ 10,15 (br s, 1 H), 8,49 (br s, 1H), 7,88 (t, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 8,55, 5,8 Hz, 1 H), 4,53 (br s, 2H), 4,19 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,81 (br s, 3H). ^{19}F RMN (375 MHz, Acetona- d_6): δ -139,52 (br t, 1F), -146,62 (br q, 1F), -153,43 (br s, SE). Anal. Calc./Encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: C, 42,54/40,87; H, 3,17/2,98; N, 5,51/5,17.

EXEMPLO 83

[3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-fenilamino)-fenil]-(4-hidróxi-ISOZAZOLIDIN-2-il)-metanona

A uma solução de agitação de éster de pentafluorofenila de áci-

do 3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzóico (171 mg, 0,306 mmol) e cloreto de 4-hidroxitetraidroisoxazol-2-ínio (BIONET, 58 mg, 0,46 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada 4-metilmorfolina (0,1 mL, 0,91 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Acetato de etila (50 mL) foi adicionado, a mistura foi lavada com água (3 x 10 mL) e solução de salmoura saturada (10 mL). Os extratos foram secados em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. Cromatografia (10% metanol-diclorometano) rende um óleo de cor bronze que se solidificou em repouso. Recristalização de acetona-éter rendeu [3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-fenil]-(4-hidróxi-isoxazolidin-2-il)-metanona (61 mg, 43% de rendimento) como um pó branco. P.f. 122-124°C; ^1H RMN. (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,97 (br s, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,38 (ddd, $J = 8,6, 1,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,68 (td, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,71 (br d, $J = 4,2$ Hz, OH), 3,98 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1 H), 3,96-3,88 (m, 2 H), 3,75 (dd, $J = 11,8, 0,9$ Hz, 1 H); ^{19}F -RMN (376 MHz, Acetona- d_6) δ -30,5, -135,4, -144,4, Anal. Calc./Encontrado $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41,40/41,52; H, 2,61/2,53; N, 6,03/6,05.

EXEMPLO 84

5-BROMO-*N*-(2,3-DIIDROXIPROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-FENILAMINO)-BENZAMIDA

Uma solução de 5-bromo-*N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (0,240 g, 0,429 mmol) e trietilamina (0,2 g, 1,98 mmol) em tetraidrofurano (16 mL) foi hidrogenada em níquel de Raney (0,12 g, pré enxaguado com tetraidrofurano) a 10 psig (0,703 kg/cm 2 .g) em temperatura ambiente durante um total de 7 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo rendido foi dividido entre acetato de etila e água. Os orgânicos foram lavados duas vezes com água, duas vezes com salmoura saturada, colhidos, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação de HPLC foi executada usando uma coluna (C18) de YMC 30 x 100 mm 5u em 0-100% de acetonitrila (3,0% *n*-propanol)/100-0% água (3,0% *n*-propanol) a 30 mL/min. As frações desejadas foram colhidas, concentradas

e secadas durante a noite em um forno a vácuo a 50°C para render 5-bromo-*N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-fenilamino)-benzamida como um sólido branco (0,054 g, 30%): P.f. = 143,5-144,5°C; ¹NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (bs, 1 H), 8,74 (bs, 1 H), 7,68 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 7,01-7,04 (m, 1 H), 6,94 (m, 2H), 4,81 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,3, (213, sob HDO); EM (APCI+) = 435,0/437,0.

EXEMPLO 85

N-(2,3-DIIDRÓXI-PROPÓXI)-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-FENILAMINO)-

10 BENZAMIDA

Uma solução de *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-benzamida (0,260 g, 0,539 mmol) e trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmoles) em tetraidrofurano (14 mL) foi hidrogenada em níquel de Raney (0,2 g úmido) a 50 psig (3,51 kg/cm².g) em temperatura ambiente durante 20 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo rendido foi dividido entre acetato de etila e água. Os orgânicos foram lavados duas vezes com solução de bicarbonato de sódio saturado, duas vezes com água, colhidos, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação de HPLC foi executada usando uma 20 coluna (C18) YMC 30 x 100mm 5u em 0-100% acetonitrila (3,0% n-propanol)/100-0% água (3,0% n-propanol) a 30 mL/min. As frações desejadas foram colhidas e concentradas. O resíduo rendido foi extraído com acetato de etila/água. As camadas orgânicas foram lavadas com solução de NaCl saturado, colhidas e secadas a vácuo para render *N*-(2,3-diidroxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-fenilamino)-benzamida como um sólido branco 25 (0,061 g, 31%): P.f. = 113-115°C; ¹NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,84-6,93 (m, 2H), 4,82 (m, 1 H), 4,57-4,58 (m, 1 H), 3,86-3,88 (m, 1 H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,3 (2H, sob HDO); EM (APCI+) = 357,1; Anal. 30 Calc./Encontrado para C₁₆H₁₅F₃N₂O₄: C, 53,94/53,97, H, 4,24/4,37; N, 7,86/7,83.

EXEMPLOS 86-97

Os Exemplos 86 a 97 foram preparados utilizando métodos sintéticos combinatórios, conforme abaixo descrito, pela combinação da respectiva alcoxiamina e éster de pentafluorofenila, preparados conforme acima descrito. Procedimento Geral:

Etapas A: Uma série de frascos de 2 dracmas (3,544 g) foi carregada com a diarilamina de éster de pentafluorofenila apropriada (0,12 mmol) como um sólido e diluída com 2 mL de *N,N*-dimetilformamida. Usando um dispensador de volume, cada reação foi carregada com 0,2 gramas de resina de morfolina suportada por polímero (comercialmente disponível de Novabiochem ou preparado pelo método de Booth e Hodges: *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842). As soluções foram preparadas do acetonídeos de hidroxilamina em *N,N*-dimetilformamida (0,8M; 1,6 mL) e dispensadas (0,1 mmol, 0,2 mL) no frasco de reação correspondente. As reações foram vedadas tampas revestidas com teflon e foram deixadas agitar em um agitador orbital durante 5 dias em temperatura ambiente. As 14 reações foram carregadas com 0,2 gramas de tris(2-aminoetil)amina suportada por polímero [Novabiochem; também ver: Booth, R J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842,], 0,1 grama de metilisocianato suportado por polímero [Novabiochem; também ver: Booth, R J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842,] e 1 mL de diclorometano. Os recipientes de reação foram vedados novamente e deixados umas 6 horas adicionais em temperatura ambiente. As reações foram filtradas por um filtro Specdisk 3A e enxaguadas com 6 mL de uma solução a 10% de metanol/diclorometano e concentradas por meio de um fluxo de nitrogênio.

Etapas B: As benzamidas de acetonídeos resultantes foram carregadas com 2 mL de metanol, 0,05 mL de água deionizada, cerca de 2 miligramas de ácido *p*-toluenossulfônico e 0,1 grama de resina de glicerol. As reações foram vedadas com tampas revestidas com teflon e deixadas agitar durante 17 horas. As reações foram filtradas por um filtro Specdisk 3A e lavadas com 6 mL de 50% metanol em diclorometano e concentradas por meio de um fluxo de nitrogênio. Purificação foi executada em todas as

amostras usando coluna de SQ1600 Combiflash eluindo com acetonitrila/água (0,05% ácido trifluoroacético). LC/EM foi executada usando coluna de C18 de CPI 120SE (4,6 x 50 µm) eluindo com acetonitrila/água (0,05% ácido trifluoroacético).

Exemplo N°	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada
86	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_4$	499 (APCI +)
87	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4,5-triflúor-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_4$	517 (APCI +)
88	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_4$	577/579 (APCI +)
89	N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_4$	479 (APCI+)
90	N-(2,3-Diidróxi-propóxi)-3,4,5-triflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_4$	495 (APCI)
91	5-Bromo-N-(2,3-diidróxi-propóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_4$	557/559 (APCI +)
92	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-3,4-difluorobenzamida	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_4$	513 (APCI +)
93	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-3,4,5-triflúor-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_4$	531 (APCI +)
94	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-N-(3,4-diidróxi-butóxi)-3,4-diflúor-benzamida	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_4$	591/593 (APCI +)
95	N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_4$	493 (APCI +)

Exemplo N°	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada
96	N-(3,4-Diidróxi-butóxi)-3,4,5-triflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_4$	511 (APCI +)
97	5-Bromo-N-(3,4-diidroxi-butóxi)-3,4-diflúor-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_4$	571/573 (APCI +)

EXEMPLOS 98-235

Os exemplos 98-235 foram preparados utilizando os métodos combinatórios sintéticos, conforme detalhado abaixo, pela combinação da respectiva alcoxiamina e éster de pentafluorofenila, preparados conforme descrito acima. Procedimento Geral: Frascos de dois dracmas (3,544 g) foram cada um carregados com 100-110 mg de morfolina suportada com polímero (3,55 mmol N/g) empregando um dispensador de resina de volume. [Resina de morfolinometila suportada por polímero está comercialmente disponível (Novabiochem) ou pode ser preparado pelo método de Booth e Hodges: *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842]. Os frascos apropriados foram tratados consecutivamente com uma solução do material a 0,08 M da alcóxiamina em DMF (0,6 mL, 0,048 mmol) e uma solução do material a 0,12 M do éster de pentafluorofenila em DMF (0,48 mL, 0,0576 mmol, 1,2 eq). Os frascos foram vedados com tampas revestidas com Teflon e agitados em um agitador orbital em temperatura ambiente. Após 48 h, as misturas de reação foram tratadas com tris(2-aminoetil)amina suportada por polímero (100 mg, 4,28 mmol/g) [Novabiochem; também ver: Booth, R. J.; Hodges, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842,] e diclorometano (1,0 mL). Os frascos foram novamente revestidos e agitados um adicional de 6 h. Os sólidos foram removidos através de filtração por meio de um filtro de Speckdisc 3A e lavados com solução a 10% de metanol-diclorometano (3 x 2mL). Os filtrados foram concentrados sob um fluxo de nitrogênio e purificados por HPLC usando coluna de SQ1600 Combiflash eluindo com acetonitrila/água (0,05% ácido trifluoroacético). LC/EM foi executada usando coluna de C18 de CPI 120SE (0,0046 x 0,050 mm) eluindo com acetonitrila/água (0,05% ácido trifluoroa-

cético).

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
98	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	561/563 (M+1)
99	2-(2-Cloro-4-iodofenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	483 (M+1)
100	3,4,5-Trifluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481 (M+1)
101	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_2IN_2O_3$	501 (M+1)
102	5-Bromo-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	541/543 (M+1)
103	3,4-Difluór-N-(3-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_3IN_2O_3$	463 (M+1)
104	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496,9 (M+1)
105	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	514,9 (M+1)
106	3,4,5-Trifluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_3$	494,9 (M+1)
107	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$	574,8/576,8 (M+1)
108	5-Bromo-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_3$	554,9/556,9 (M+1)

Exemplo N°	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
109	3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$	476,9 (M+1)
110	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}Cl_2F_2IN_2O_3$	530,8 (M+1)
111	5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_3$	510,9 (M+1)
112	3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481,1 (M+1)
113	5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamid	$C_{17}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	559,0/561,0 (M+1)
114	5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	551,1 (M+1)
115	4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481,1 (M+1)
116	5-Cloro-2-(2,4-diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407,4 (M+1)
117	2-(2,4-Diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_3$	373,5 (M+1)
118	2-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-butóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_3$	433,3/435,3 (M+1)
119	5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496,9 (M+1)
120	2-(Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482,9 (M+1)

Exemplo N°	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
121	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500,9 (M+1)
122	3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480,9 (M+1)
123	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
124	5-Bromo-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
125	2-(4-Cloro-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_3N_2O_3$	375,0 (M+1)
126	3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462,9 (M+1)
127	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516,8 (M+1)
128	3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466,9 (M+1)
129	5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}BrF_3IN_2O_3$	545,0/547,0 (M+1)
130	5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500,9 (M+1)
131	4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466,9 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
132	5-Cloro-2-(2,4-difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_3$	393,4 (M+1)
133	2-(2,4-Difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}F_4N_2O_3$	359,4 (M+1)
134	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482,9 (M+1)
135	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluór-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500,9 (M+1)
136	3,4-Difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462,9 (M+1)
137	5-Bromo-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenil)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
138	3,4,5-Trifluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480,9 (M+1)
139	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
140	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516,8 (M+1)
141	5-Cloro-3,4-difluór-2-(4-iodo-2-metil-fenilamina)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496,9 (M+1)
142	5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(2-metóxi-etóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	501,1 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
143	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-mor- folin-4-il-propóxi)-benzamida	$C_{20}H_{21}ClF_2IN_3O_4$	568,0 (M+1)
144	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo- fenilamino)-3,4-difluór-N-(2- hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)- benzamida	$C_{20}H_{20}BrClF_2IN_3O_4$	645,9/647,9 (M+1)
145	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4,5-trifluór-N-(2-hidróxi-3- morfolin-4-il-propóxi)- benzamida	$C_{20}H_{20}ClF_3IN_3O_4$	585,9 (M+1)
146	3,4,5-Trifluór-N-(2-hidróxi-3- morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo- 2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$	566,0 (M+1)
147	5-Bromo-3,4-difluór-N-(2- hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)- 2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)- benzamida	$C_{21}H_{23}BrF_2IN_3O_4$	625,9/627,9 (M+1)
148	3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-3- morfolin-4-il-propóxi)-2-(4-iodo- 2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{21}H_{24}F_2IN_3O_4$	548,0 (M+1)
149	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo- fenilamino)-3,4-difluór-N-(2- hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)- benzamida	$C_{20}H_{20}Cl_2F_2IN_3O_4$	601,9 (M+1)
150	5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi- 3-morfolin-4-il-propóxi)-2-(4- iodo-2-metil-fenilamino)- benzamida	$C_{21}H_{23}ClF_2IN_3O_4$	582,0 (M+1)
151	3,4-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fe- nilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfo- lin-4-il-propóxi)-benzamida	$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_4$	551,9 (M+1)
152	5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-fluór-4- iodo-4-iodo-fenilamino)-N-(2- hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)- benzamida	$C_{20}H_{20}ClF_3IN_3O_4$	585,8 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
153	4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-benzamida	$C_{20}H_{21}F_3N_3O_4$	551,9 (M+1)
154	5-Cloro-2-(2,4-diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-benzamida	$C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_4$	478,4 (M+1)
155	2-(4-Cloro-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi)-benzamida	$C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_4$	460,0 (M+1)
156	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$	482,9 (M+1)
157	3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	480,9 (M+1)
158	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
159	5-Bromo-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_2IN_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
160	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500,8 (M+1)
161	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenil)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}Cl_2F_2IN_2O_3$	516,8 (M+1)
162	3,4-Diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_3$	462,9 (M+1)
163	5-Cloro-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$	496,9 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
164	5-Cloro-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_3$	500,8 (M+1)
166	5-Cloro-2-(2,4-difluor-fenil-amino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_3$	393,1 (M+1)
167	2-(2,4-Difluor-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}F_4N_2O_3$	359,4 (M+1)
168	2-(4-Cloro-2-fluor-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_3N_2O_3$	375,1 (M+1)
169	4,5-Difluor-2-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{14}F_3IN_2O_3$	466,9 (M+1)
170	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-trifluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_3IN_2O_3$	514,9 (M+1)
171	3,4,5-Trifluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}F_3IN_2O_3$	494,9 (M+1)
172	5-Bromo-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}BrF_2IN_2O_3$	554,9/556,9 (M+1)
173	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$	574,8/576,8 (M+1)
174	3,4-Difluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$	477,0 (M+1)
175	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}Cl_2F_2IN_2O_3$	530,9 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
176	5-Cloro-3,4-diflúor-N-2-hidróxi-2-metil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_3$	510,9 (M+1)
177	3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$	481,1 (M+1)
178	5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	559,0/561,0 (M+1)
179	5-Cloro-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407,4 (M+1)
180	5-Cloro-2-(2,4-diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407,4 (M+1)
181	2-(2,3-Diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_3$	373,5 (M+1)
182	2-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-2-metil-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_3$	433,3/435,3 (M+1)
183	Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{18}ClF_2IN_2O_4$	575,0 (M+1)
184	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4,5-triflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	592,9 (M+1)
185	3,4,5-Triflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{23}H_{20}F_3IN_2O_4$	573,0 (M+1)
186	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}BrClF_2INO_4$	652,8/654,8 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
187	5-Bromo-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{23}H_{20}BrF_2IN_2O_4$	632,9/634,9 (M+1)
188	3,4-Difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{23}H_{21}F_2IN_2O_4$	555,0 (M+1)
189	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}Cl_2F_2IN_2O_4$	608,9 (M+1)
190	5-Cloro-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{23}H_{20}ClF_2IN_2O_4$	588,9 (M+1)
191	3,4-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{18}F_3IN_2O_4$	558,9 (M+1)
192	5-Cloro-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	592,8 (M+1)
193	4,5-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{18}F_3IN_2O_4$	558,9 (M+1)
194	5-Cloro-2-(2,4-difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}ClF_4N_2O_4$	485,4 (M+1)
195	2-(2,4-Difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}F_4N_2O_4$	451,5 (M+1)
196	2-(4-Cloro-2-fluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-fenóxi-propóxi)-benzamida	$C_{22}H_{17}ClF_3N_2O_4$	467,0 (M+1)
197	3,4-Difluór-N-(3-hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{19}H_{21}F_2IN_2O_3$	491,0 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
198	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4,5-triflúor-N-(3-hidróxi-2,2- dimetil-propóxi)-benzamida	$C_{18}H_{17}ClF_3IN_2O_3$	528,9 (M+1)
199	3,4,5-Triflúor-N-(3-hidróxi-2,2- dimetil-propóxi)-2-(4-iodo-2- metil-fenilamino)-benzamida	$C_{19}H_{20}F_3IN_2O_3$	508,9 (M+1)
200	5-Cloro-2-(2-cloro-4-iodo- fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3- hidróxi-2,2-dimetil-propóxi)- benzamida	$C_{19}H_{17}Cl_2F_2IN_2O_3$	544,9 (M+1)
201	5-Cloro-3,4-diflúor-N-(3-hidróxi- 2,2-dimetil-propóxi)-2-(4-iodo- 2-metil-fenilamino)benzamida -	$C_{19}H_{20}ClF_2IN_2O_3$	524,9 (M+1)
202	3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo- fenilamino)-N-(3-hidróxi-2,2- dimetil-propóxi)-benzamida	$C_{18}H_{17}F_3IN_2O_3$	495,1 (M+1)
203	5-Cloro-2-(2,4-diflúor- fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3- hidróxi-2,2-dimetilpropóxi)- benzamida	$C_{18}H_{17}Cl F_4 N_2 O_3$	421,4 (M+1)
204	3,4-Diflúor-2-(4-iodo-2-metil- fenilamino)-N-[2-(2-metóxi- etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{19}H_{21}F_2IN_2O_4$	507 (M+1)
205	3,4,5-Triflúor-2-(4-iodo-2-metil- fenilamino)-N-[2-(2-metóxi- etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{19}H_{20}F_3IN_2O_4$	525 (M+1)
206	5-Bromo-3,4-diflúor-2-(4-iodo- 2-metil-fenilamino)-N-[2-(2- metóxi-etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{19}H_{20}BrF_2IN_2O_4$	585/587 (M+1)
207	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4-diflúor-N-[2-(2-metóxi- etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{18}H_{18}ClF_2IN_2O_4$	527 (M+1)
208	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4,5-triflúor-N-[2-(2-metóxi- etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{18}H_{17}ClF_3IN_2O_4$	545 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
209	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-diflúor-N-[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-benzamida	$C_{18}H_{17}BrClF_2IN_2O_4$	605/607 (M+1)
210	3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{10}F_7IN_2O_3$	539,1 (M+1)
211	5-Cloro-2-(2,4-diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{10}ClF_7N_2O_3$	447,4 (M+1)
212	2-(2,4-Diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{17}F_7N_2O_3$	413,4 (M+1)
213	2-(4-Cloro-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propóxi)-benzamida	$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O_3$	429,0 (M+1)
214	5-Cloro-2-(2,4-diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidroximetilciclo-propilmetóxi)-benzamida	$C_{18}H_{10}ClF_4N_2O_3$	419,4 (M+1)
215	2-(2,4-Diflúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidroximetilciclo-propilmetóxi)-benzamida	$C_{18}H_{16}F_4N_2O_3$	385,4 (M+1)
216	2-(4-Cloro-2-flúor-fenilamino)-3,4-diflúor-N-(2-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401,0 (M+1)
217	4,5-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidroximetilciclo-propilmetóxi)-benzamida	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	492,9 (M+1)
218	3,4-Diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropil-metóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	493,5 (M+1)
219	3,4,5-Triflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclo-propilmetóxi)-benzamida	$C_{18}H_{15}F_4IN_2O_3$	511,1 (M+1)
220	5-Bromo-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{15}BrF_3IN_2O_3$	571,0/573,0 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
221	4,5-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$	493,1 (M+1)
222	2-(2,4-Difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}F_4N_2O_3$	385,4 (M+1)
223	2-(4-Bromo-2-fluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}BrF_3N_2O_3$	445,3/447,3 (M+1)
224	2-(4-Cloro-2-fluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401,4 (M+1)
225	5-Cloro-2-(2,4-Difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(1-hidroximetilciclopropilmetóxi)benzamida	$C_{18}H_{15}ClF_4N_2O_3$	419,1 (M+1)
226	2-(2,4 Difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi) benzamida	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_4$	389,4 (ivl+l)
227	5-Cloro-2-(2,4-difluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_4$	423,4- (M+1)
228	2-(4Bromo-2-fluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_4$	449,3/451,3 (M+1)
229	2-(4Cloro-2-fluór-fenilamino)-3,4-difluór-N-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-benzamida	$C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_4$	405,4 (M+1)
230	3,4,5-Trifluór-2-(4iodo-2-metil-fenilamino)-N-(2-fenilamino-etóxi)-benzamida	$C_{22}H_{19}F_3IN_3O_2$	542,0 (M+1)
231	5-Bromo-3,4-difluór-2-(4-iodo-2 metil-fenilamino)-N-(2-fenilamino-etóxi)-benzamida	$C_{22}H_{19}BrF_2IN_3O_2$	574,0/576,0 (M+1)

Exemplo Nº	Composto	Fórmula	Massa Exata Encontrada (APCI+)
232	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4-difluór-N(2-fenilamino- etóxi)-Benzamida	$C_{21}H_{17}ClF_2IN_3O_2$	544,0 (M+1)
233	2-(2-Cloro-4-iodo-fenilamino)- 3,4,5-trifluór-N(2-fenilamino- etóxi)-benzamida	$C_{21}H_{16}ClF_3IN_3O_2$	562,0 (M+1)
234	3,4-Difluór-2-(4-iodo-2-metil- fenilamino)-N-(2-fenilamino- etóxi)-benzamida	$C_{22}H_{20}F_2IN_3O_2$	524,0 (M+1)
235	5-Bromo-2-(2-cloro-4-iodo- fenilamino)-3,4-difluór-N-(2- fenilamino etóxi)-benzamida	$C_{21}H_{16}BrClF_2IN_3O_2$	622,0/624,0 (M+1)

EXEMPLO 236**3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-ODO-FENILAMINO)N-((S)-3-HIDRÓXI-2-METILAMINO-PROPÓXI)-BENZAMIDA**

- Etapla A:** N-Boc-O-Benzil-L-Serina (8,86 g, 30,0 mmoles) foi dissolvido em tetraidrofurano (94 mL) e a solução resultante foi esfriada com um banho gelado a 0°C. Iodeto de metila (15,0 mL, 241 mmoles) foi adicionado em uma parte. Após 5 min, hidreto de sódio (60% dispersão em óleo mineral, 3,6 g, 90 mmoles) foi adicionado em três partes durante 10 min. A mistura de reação resultante foi agitada sob nitrogênio durante 76 h enquanto a temperatura de banho gelado foi mantida a 0°C. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 mL) gelado (0-5°C) e água (1,5 mL) foi adicionada a gotas mais de 10 min. O tempo do banho gelado foi deixado lentamente aquecer-se durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada em um óleo viscoso em um evaporador rotativo sem aquecer. O resíduo foi dividido entre éter (100 mL) e água (300 mL). A camada etérea também foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (150 mL). As partes aquosas combinadas foram acidificadas para pH 3 usando ácido cítrico aquoso (2 M) e extraídas com acetato de etila (3 x 150 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 150 mL) e 5% de

tiosulfato de sódio aquoso (150 mL), secados em sulfato de magnésio e concentrados em um evaporador rotativo (sem aquecer) para render ácido (S)-3-Benzilóxi-2-(terc-butoxicarbonil-metil-ansino) propiônico como óleo viscoso, incolor (8,98 g).

- 5 Etapa B: O ácido preparado na Etapa A (8,95 g, 28,9 mmoles) foi dissolvido em metanol (50 mL) e diclorometano (50 mL). A solução resultante foi esfriada para 0°C. Trimetilsilildiazometano (2,0 M em hexano, 26 mL) foi adicionado a gotas mais de 1 h e a mistura de reação resultante foi agitada uma hora adicional a 0°C. Uma parte adicional de trimetilsilildiazometano (2,0 M em hexano, 3 mL) foi adicionada e a reação foi agitada um 10 min adicionais a 0°C. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, enquanto tomando cuidado para não aquecer a solução acima de 20°C. O líquido residual foi dissolvido em tetraidrofurano-metanol (3:1, 200 mL) e a solução resultante foi esfriada para 0°C. Uma solução de boroidreto de lítio (2,0 M em 15 tetraidrofurano, 20 mL) foi adicionada a gotas mais de 30 min. A mistura de reação foi agitada e 1 h adicional a 0°C e 1 h em temperatura ambiente. Uma parte adicional de solução de boroidreto de lítio (20 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite. Água (30 mL) foi cuidadosamente adicionada com agitação vigorosa. Após evolução de gás tinha baixado, 50% de hidróxido de sódio aquoso (1 mL) foi adicionado e a agitação 20 foi continuada durante 20 min. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para cerca de 1/4 volume e foi diluída com acetato de etila (300 mL) e lavada com água (50 mL), cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e salmoura saturada (50 mL). Os extratos foram secados em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. Cromatografia do óleo residual (40% acetato de etila em 25 hexanos) em gel de sílica forneceu o produto éster de terc-butila de ácido ((R)-1-Benziloximetil-2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico (6,02 g, 68% de serina de N-Boc-O-Benzil) como um óleo incolor: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,28 (m, 5 H), 4,55 (ABquarteto, $7 = 8,0$ Hz, $\Delta\nu = 16,4$ Hz, 2 H), 4,13 (br s, 1 H), 3,85-3,55 (cm, 4 H), 2,86 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H); $[\alpha]_D = +77$ (metanol, $c =$ 30 1 mg/mL); EM (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%).

Etapas C, D: de acordo com o procedimento da Preparação 74, éster de terc-butila de ácido ((R)-1-Benziloximetil-2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico pode ser convertido em éster de terc-butila de ácido ((S)-2-Aminoóxi-1-benziloximetil-etil)-metil-carbâmico.

5 Etapa E: éster de terc-butila de ácido [(S)-1-Benziloximetil-2-({1-[3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-fenil]-metanoil)-aminoóxi)-etil]-metil-carbâmico pode ser preparado de éster de terc-butila de ácido ((S)-2-Aminoóxi-1-benziloximetil-etil)-metil-carbâmico e ácido 3,4-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento do Exemplo 80, Etapa A.

10 Etapa F: Tratamento do produto da Etapa E com iodotrimetilsilano seguido por um processamento com ácido hidrolórico aquoso fornecerá 3,4-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-((S)-3-hidróxi-2-metilamino-propóxi)-benzamida que pode ser isolado como um sal farmaceuticamente aceitável.

15 EXEMPLO 237

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N- ((R) -3-HIDRÓXI-2-METILAMINO-PROPÓXI)-BENZAMIDA

20 Etapa A: Tratamento de éster de terc-butila de ácido ((R)-1-benziloximetil-2-hidróxi-etil)-metil-carbâmico com cloreto de terc-butildimetilsilila e imidazol em dimetilformamida renderá éster de terc-butila ácido [(S)-2-Benziloximetil-2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-metil-carbâmico.

25 Etapa B: Exposição do composto preparado na Etapa A para uma atmosfera pressurizada de hidrogênio na presença de paládio ativado em carvão fornecerá éster de terc-butila ácido [(S)-2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-1-hidroximetil-etil]-metil-carbâmico.

Etapas C, D: O composto da etapa B pode ser convertido em éster de terc-butila de ácido [(S)-1-Aminooximetil-2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-metil-carbâmico pelo procedimento geral da Preparação 74.

30 Etapa E: éster de terc-butila de ácido [(S)-2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-1-({1-[3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)fenil]metanoil)-amino-oximetil)-etil]-metil-carbâmico que pode ser preparado pelo procedimento do Exemplo 80, Etapa A.

Etapa F: Tratamento do produto da Etapa E com iodotrimetilsilano seguido por um processamento com fluoreto de tetrabutylamônio fornecerá 3,4-Difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-((R)-3-hidróxi-2-metilamino-propóxi)-benzamida que pode ser isolado como um sal farmaceuticamente aceitável.

EXEMPLO 238

(S) E (R)-5-CORO-3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-(3-HIDRÓXI-2-METILAMINO-PROPÓXI)-BENZAMIDA

(S) e (R)-5-Coro-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(3 hidróxi-2-metilamino-propóxi)-benzamida pode ser preparada de ácido 5-cloro-3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzóico por analogia aos exemplos 236 e 237 respectivamente.

EXEMPLO 239

(S) E (R)-5-CORO-2-(2-CORO-4-iodo-FENILAMINO)-3,4-DIFLÚOR-N-(3-(HIDRÓXI-2-METILAMINO-PROPÓXI)-BENZAMIDA

(S) E (R)-5-Coro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-N-(3-hidróxi-2-metilamino-propóxi)-benzamida pode ser respectivamente preparada de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-iodo-fenilamino)-3,4-difluór-benzóico por analogia aos exemplos 236 e 237.

EXEMPLO 240

3,4-DIFLÚOR-2-(2-FLÚOR-4-iodo-FENILAMINO)-N-(2-HIDRÓXI-3-METILAMINO-PROPÓXI)-BENZAMIDA

Etapa A: N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-2,3-epoxipropilamina (disponível pelo procedimento da literatura: Edwards, M. L.; Snyder, R. D.; Stermerick, D. M. *J. Med Chem.* 1991, 34, 2414) pode ser convertido em éster de terc-butila de ácido (3-aminoóxi-2-hidróxi-propil)-metil-carbâmico pelo procedimento geral do Exemplo 56, Etapa B, C: 3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-N-(2-hidróxi-3-metilamino-propóxi)-benzamida pode ser preparado de éster de terc-butila de ácido (3-aminoóxi-2-hidróxi propil)-metil-carbâmico e ácido 3,4-difluór-2-(2-fluór-4-iodo-fenilamino)-benzóico pelo procedimento geral do Exemplo 236, Etapas E e F.

EXEMPLO 241ENSAIO CELULAR PARA MEDIR INIBIÇÃO MEK

- A avaliação dos compostos como inibidores de MEK foi executada em um ensaio que mede a sua capacidade para inibir fosforilação de
- 5 MAP cinase (ERK) em células de carcinoma de cólon murino 26 (C26). Uma vez que ERK1 e ERK2 representam os únicos substratos conhecidos para MEK, medição de inibição de fosforilação de ERK nas células fornece estágio de leitura direto de inibição de MEK celular pelos compostos da invenção. Brevemente, o ensaio envolve tratar exponencialmente as células de
- 10 C26 em desenvolvimento com concentrações variadas do composto de teste (ou controle de veículo) durante uma hora a 37°C. As células são depois enxaguadas livre de composto/veículo e lisadas em uma solução contendo 70 mM NaCl, 50 mM fosfato de glicerol, 10 mM HEPES, pH 7,4, 1% Triton X-100, 1 mM Na₃VO₄, 100 µM PMSF, 10 µM leupeptina 10 µM pepstatina. Os
- 15 sobrenadantes são depois submetidos à eletroforese em gel e mancha Ocidental usando um anticorpo primário que reconhece ERK1 e ERK2 dualmente fosforilado. Para avaliar os níveis de MAPK total, manchas foram subsequêentemente 'tiradas' e sondadas novamente com uma mistura 1:1 de anticorpos policlonais que reconhecem ERK1 e ERK2 não fosforilados.
- 20 O dados de inibição gerados pelo protocolo acima estão divulgados na Tabela 1. Se várias concentrações de inibidor fossem testadas, os valores de IC₅₀ (a concentração que dá 50% de inibição) foram graficamente determinados da curva de resposta de dose para % de inibição. Caso contrário, os percentuais de inibições nas concentrações medidas foram repor-
- 25 tados.

TABELA 8.
INIBIÇÃO CELULAR DE FOSFORILAÇÃO DE ERK PELOS
COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Compostos do Exemplo Nº	IC ₅₀ (µM)	% de Inibição @ 0,1 µM	% de Inibição @ 0,1 µM	% de Inibição @ 0,1 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			

Compostos do Exemplo N°	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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			

Compostos do Exemplo N°	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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			

Compostos do Exemplo Nº	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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

Compostos do Exemplo N°	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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			

Compostos do Exemplo N°	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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			

Compostos do Exemplo Nº	IC ₅₀ (μM)	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM	% de Inibição @ 0,1 μM
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

Compostos do Exemplo Nº	IC ₅₀ (µM)	% de Inibição @ 0,1 µM	% de Inibição @ 0,1 µM	% de Inibição @ 0,1 µM
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			

EXEMPLO 242

MODELO DE RATO COM EDEMA NAS PATAS INDUZIDO POR CARRAGENINA (CFE)

Ratos machos de Wistar desenvolvidos (135-150 g, Charles River Labs) foram dosados oralmente com 10 ml/kg de veículo ou composto de teste uma hora antes da administração de uma suspensão sonicada de carragenina (1 ml de mg/0,1 solução salina). Carragenina foi injetada na região subplantar da pata traseira direita. O volume da pata foi determinado através de pletismografia de mercúrio imediatamente após a injeção e novamente cinco horas após injeção de carragenina. O percentual de inibição do edema foi determinado, e o ID40 calculado através de regressão linear. Diferenças na inchação comparadas aos animais de controle foram avaliadas por um ANOVA de 1 sentido, seguido pelo teste de Dunnett.

EXEMPLO 243

ARTRITE INDUZIDA POR COLÁGENO EM CAMUNDONGOS

Artrite induzida por colágeno do tipo II (CIA) em camundongos é um modelo experimental de artrite que têm várias características patológicas, imunológicas e genéticas em comum com artrite reumatóide. A doença é induzida por imunização de camundongos de DBA/1 com 100 µg de colágeno do Tipo II que é um componente principal da cartilagem da junta, liberado intradermicamente no adjuvante completo de Freund. A suscetibilidade de doença é regulada pelo locus do gene classe II MHC que é análogo à associação de artrite reumatóide com HLA-DR4.

Uma artrite progressiva e inflamatória desenvolveu na maioria dos camundongos imunizados, caracterizado por aumentos de largura da pata de até 100%. Um composto de teste é administrado aos camundongos em uma faixa de quantidades, como 20, 60, 100, e 200 mg/kg do peso corporal/dia. A duração do teste pode ser de várias semanas a alguns meses, como 40, 60, ou 80 dias. Um índice de contagem clínico é usado para avaliar a progressão da doença do eritema e edema (estágio 1), distorção da junta (estágio 2), para anquilose da junta (estágio 3). A doença é variável em que ela pode afetar uma ou todas as patas em um animal, resultando em uma

possível marca total de 12 para cada camundongo. Histopatologia de uma junta artrítica revela sinovite, formação de pano e erosões de cartilagem e de osso. Todas as cepas dos camundongos que são suscetíveis à CIA são responsáveis de anticorpo altas para colágeno do tipo II, e há uma resposta celular notável à CII.

EXEMPLO 244

ARTRITE MONOARTICULAR INDUZIDA POR SCW

A artrite é induzida conforme descrito por Schwab, et al., *Infection and Immunity*, 59:4436-4442 (1991) com modificações menores. Ratos recebem 6 µg de SCW sonificado [em 10 µl Dulbecco's PBS (DPBS)] por uma injeção intra-articular na junta tibiotalar direita no dia 0. No dia 21, o DTH é iniciado com 100 µg de SCW (250 µl) administrado i.v. Para estudos de compostos orais, os compostos são suspensos no veículo (0,5% hidróxi-propilmetil-celulose/0,2% Tween 80), sonicados e administrados duas vezes diariamente (10 volume de ml/kg) começando 1 hr antes da reativação com SCW. Os compostos são administrados em quantidades entre 10 e 500 mg/kg do peso corporal/dia, como 20, 30, 60, 100, 200, e 300 mg/kg/dia. As medições do edema são obtidas determinando os volumes de base da pata traseira sensibilizada antes da reativação no dia 21, e comparando-os com os volumes nos pontos de tempo subseqüentes como dia 22, 23, 24 e 25. O volume de pata é determinado através de pletismografia de mercúrio.

EXEMPLO 245

MODELO DE TRANSPLANTE DE ORELHA-CORAÇÃO DE CAMUNDONGO

Fey, T. A. et al. descreveu métodos para transplantar enxertos cardíacos neonatais de coração partido na aurícula da orelha de camundongos e ratos (*J. Pharm. and Toxic. Mett.* 39:9-17 (1998)). Os compostos são dissolvidos em soluções contendo combinações de etanol absoluto, 0,2% metilcelulose de hidroxipropila em água, propileno glicol, cremofor e dextrose, ou outro solvente ou veículo de suspensão. Os ratos são dosados uma vez oral ou intraperitonealmente, duas vezes ou três vezes diariamente a partir do dia do transplante (dia 0) até o dia 13 ou até os enxertos terem sido

rejeitados. Os ratos são dosados uma vez, duas vezes, ou três vezes diariamente do dia 0 ao dia 13. Cada animal é anestesiado e uma incisão é feita na base da orelha do recipiente, cortando apenas a epiderme dorsal e a derme. A incisão é aberta para cima e para baixo da cartilagem paralela à cabeça, e suficientemente grande para acomodar o túnel apropriado para ferramenta de inserção em um rato ou em um camundongo. Um rato neonatal ou filhote de rato de menos que 60 horas de idade é anestesiado e cervicalmente deslocado. O coração é removido do tórax, enxaguado com solução salina, bifurcado longitudinalmente com um escalpelo, e enxaguado com solução salina estéril. O fragmento do coração do doador é colocado no túnel executado com a ferramenta de inserção e é arejado, ou é suavemente exprimido o fluido residual do túnel com pressão suave. Nenhuma suturação, ligação adesiva, bandagem ou tratamento com antibióticos é requerido.

Os implantes são examinados a ampliação de 10-20 vezes com um microscópio de dissecação estereoscópico sem anestesia. Os recipientes cujos enxertos não estão visivelmente batendo podem ser anestesiados e avaliados pela presença de atividade elétrica usando microeletrodos de pinos subdérmicos de platina Grass E-2 colocados ou na aurícula ou diretamente no enxerto e um tacógrafo. Os implantes podem ser examinados 1-4 vezes por dia durante 10, 20, 30 ou mais dias. A capacidade de um composto de teste melhorar os sintomas de rejeição do transplante pode ser comparada com um composto de controle como ciclosporina, tacrolimus, ou leflunomida oralmente administrada.

EXEMPLO 246

A atividade analgésica dos compostos da presente invenção foi avaliada por um teste com ratos. Os ratos pesando 175 a 200 g foram injetados com carragenina (2% em 0,9% solução de cloreto de sódio aquoso, 100 µl, volume de injeção) na pata de um membro traseiro. Os ratos foram colocados em um prato de vidro com iluminação de uma lâmpada de halógeno colocada diretamente sob a pata injetada. O tempo (em segundos) do início de iluminação até o membro traseiro ser retirado do copo foi medido e classificado como Latência de Remoção da Pata (PWL). As substâncias da

droga foram determinadas através de injeção na cavidade oral 2 1/2 horas após injeção de carragenina na pata. PWL foi medida antes da injeção de carragenina, quase antes da injeção da droga, e 1, 2 (e às vezes 3) horas após a injeção da droga.

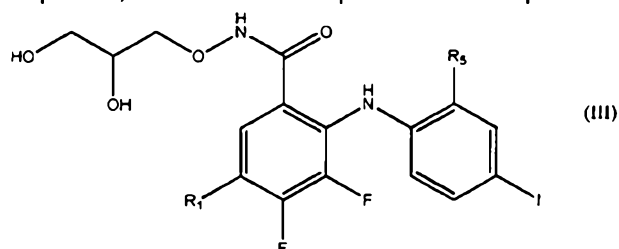
- 5 Carragenina (um polissacarídeo extraído de alga marinha) causa uma inflamação estéril quando injetada sob a pele. A injeção na pata do rato causa pequeno ou nenhum comportamento relacionado a dor espontânea mas induz hiperalgesia (respostas comportamentais relacionadas a dor de intensidade maior que esperado) ao estímulo térmico ou mecânico. Esta hi-
- 10 peralgesia é no máximo 2 a 3 horas após a injeção. O tratamento dos ratos com várias drogas analgésicas reduz hiperalgesia medido deste modo e é um teste convencional para detecção da atividade analgésica em ratos. (Hargreaves K, Dubner R, F Marrom, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain
- 15 1988;32:77-88 e Kaiser V, Guilbaud G. Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenan-induced inflammation in the rat. Pain 1987;28:99-108). Ratos não tratados tiveram uma PWL de cerca de 10 segundos. Injeção de Carragenina reduziu a PWL pelo menos a cerca de 3 segundos para 4 horas, indicando hiperalgesia térmica. A inibição da res-
- 20 posta de hiperalgesia térmica por carragenina foi determinada pela diferença entre PWL reduzida antes da droga e subsequente ao tratamento com a droga, e foi expressa como percentual de inibição da resposta. A administração dos inibidores de MEK reduziu dependentemente da dose hiperalgesia térmico (Tabela 9).
- 25 Na Tabela 9, as doses foram dadas através da cavidade oral (PO) e a inibição da resposta foi medida 1 hora (1 hr), 2 horas (2 hr) ou em alguns casos, 3 horas (3 hr) após a administração da droga. Inibição indica efeito analgésico.

TABELA 9
ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DE MEK PARA RATOS REDUZ HIPE-
RALGESIA TÉRMICA DE CARRAGENINA INTRAPLANTAR.

EXEMPLO Nº	DOSE (PO)	% Inibição (1hr)	% Inibição (2 hr)	% Inibição (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	
41	10	26,7	61,0	
55	10	36,8	60	22
54	10	49	52,9	29,6

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula III



na qual

5 R_1 é hidrogênio ou halogênio; e

R_5 é flúor ou cloro

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-
10 fenilamino)-benzamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é N-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-
fenilamino)-benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é N-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-diflúor-2-(2-flúor-4-iodo-
15 fenilamino)-benzamida.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um
20 veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença proliferativa em um paciente, em que a doença proliferativa é selecionada dentre o grupo
25 consistindo de câncer, reestenose, psoríase e aterosclerose.

7. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de osteoartrite em um paciente.

8. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de artrite reumatoide em um paciente.

5 9. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de dor crônica em um paciente.

10. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de dor neuropática em um paciente.

10 11. Combinação, caracterizada pelo fato de que é de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um inibidor mitótico ou um agente anticancerígeno.

FIG. 1

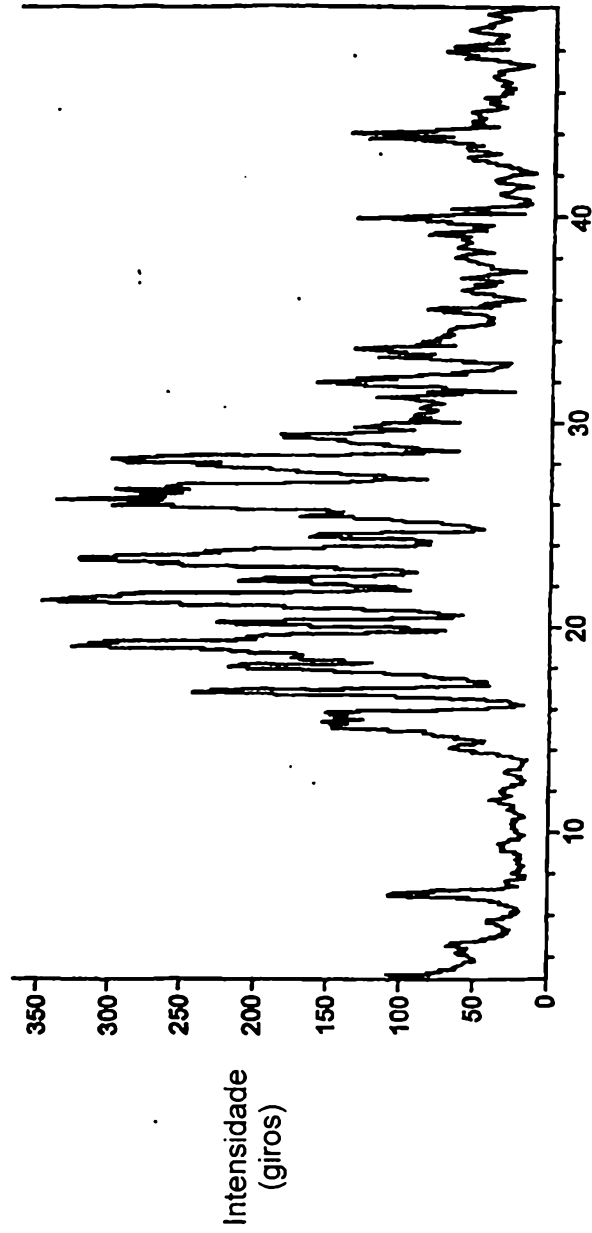
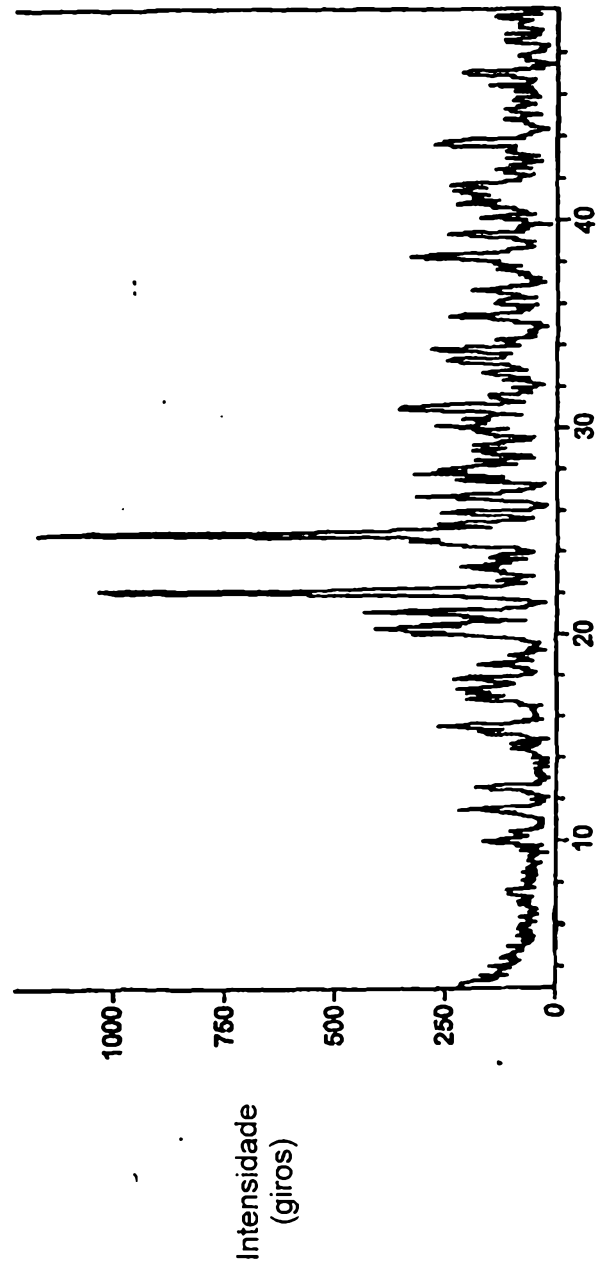


FIG. 2



3/6

FIG. 3

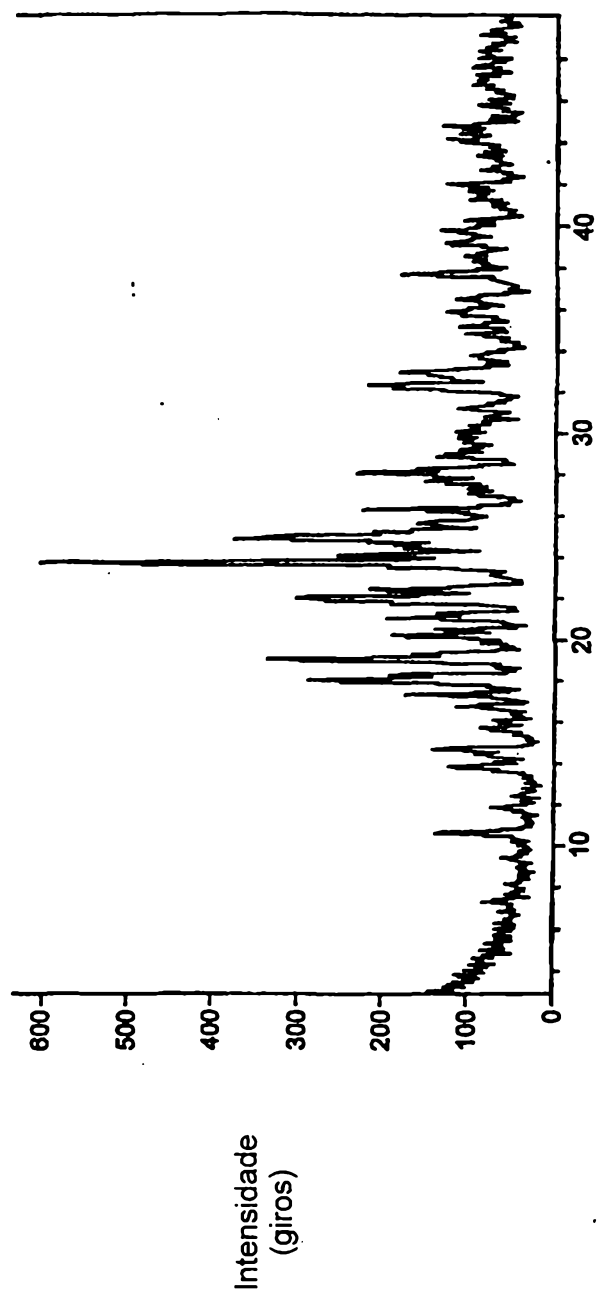


FIG. 4

247

4/6

FIG. 4

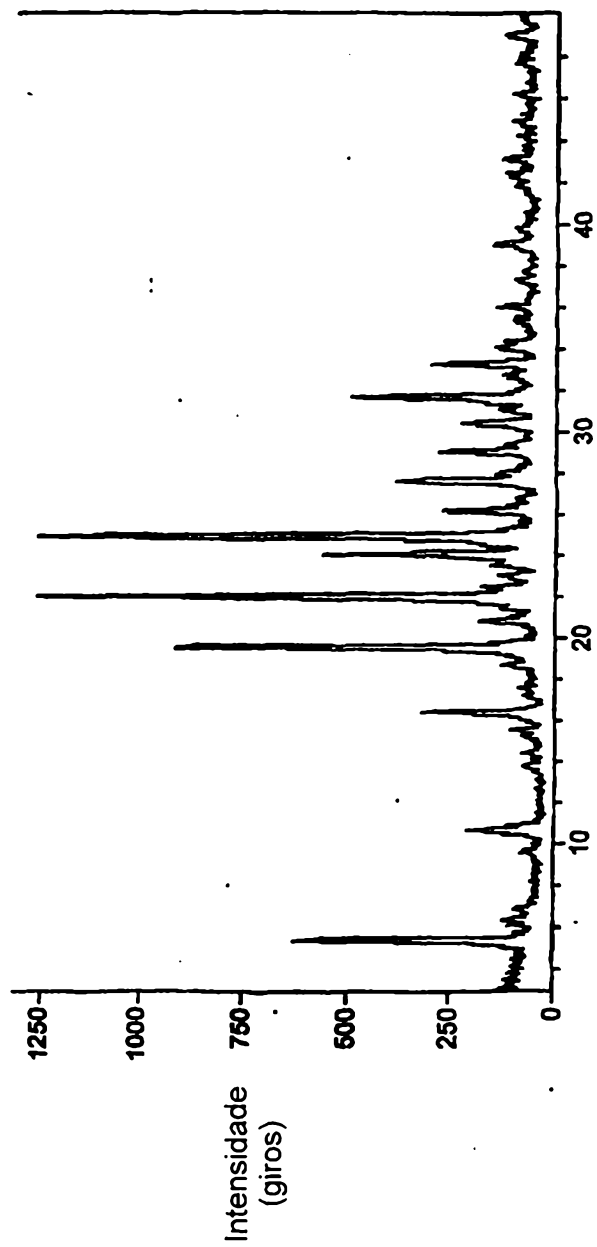
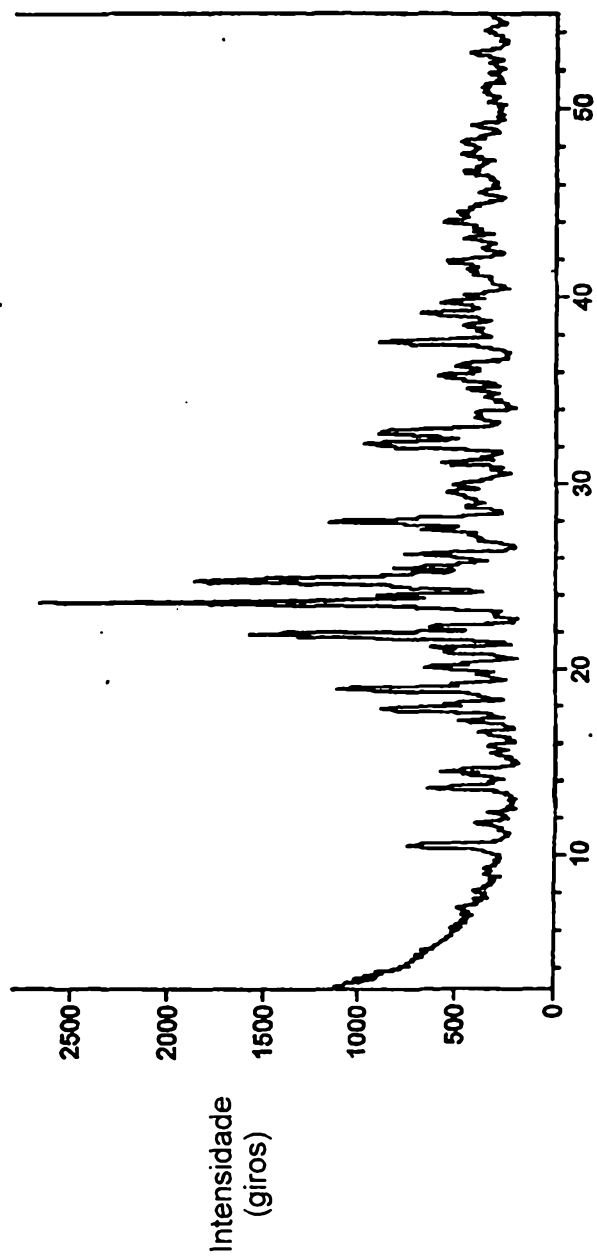


FIG. 5



P10112504

249

6/6

FIG. 6

