



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 36 378 T2 2007.10.11

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 993 437 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 36 378.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/13105

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 932 829.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/001421

(86) PCT-Anmeldetag: 24.06.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 14.01.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.04.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.11.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.10.2007

(51) Int Cl.⁸: C07C 229/58 (2006.01)

C07C 237/30 (2006.01)

C07C 215/68 (2006.01)

C07C 243/38 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

51433 P 01.07.1997 US

(73) Patentinhaber:

Warner-Lambert Co. LLC, Morris Plains, N.J., US

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

BARRETT, Douglas, Stephen, Livonia, MI 48154,
US; BRIDGES, James, Alexander, Saline, MI
48176, US; CODY, Reynolds, Donna, Saline, MI
48176, US; DOHERTY, Marian, Annette, F-75016
Paris, FR; DUDLEY, Thomas, David, Ann Arbor, MI
48108, US; SALTIEL, Robert, Alan, Ann Arbor, MI
48105, US; SCHROEDER, Conrad, Mel, Dexter, MI
48130, US; TECLE, Haile, Ann Arbor, MI 48108, US

(54) Bezeichnung: Benzoësäure- und Benzamid-Derivate von Anthranilsäure und ihre Anwendung als MEK-Inhibitoren

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung stellt Benzoësäure- und Benzamid-Derivate von Anthranilsäuren bereit, die bestimmte Kinaseenzyme mit dualer Spezifität inhibieren, welche bei proliferativen Erkrankungen, z.B. Krebs und Restenose, involviert sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Proliferative Erkrankungen werden durch einen Defekt im intrazellulären Signalgebungssystem oder im Signaltransduktionsmechanismus bestimmter Proteine verursacht. Krebs zum Beispiel wird im Allgemeinen durch eine Reihe von Defekten in den Signalgebungsproteinen verursacht, die aus einer Änderung entweder in ihrer intrinsischen Aktivität oder in ihren zellulären Konzentrationen resultieren. Die Zelle kann einen Wachstumsfaktor produzieren, der an seine eigenen Rezeptoren bindet, was in einer autokrinen Schleife resultiert, die kontinuierlich eine Proliferation stimuliert. Mutationen oder Überexpression von intrazellulären Signalgebungsproteinen können zu falschen mitogenen Signalen innerhalb der Zelle führen. Einige dieser gängigsten Mutationen treten in Genen auf, die für das Protein codieren, das als Ras bekannt ist, welches ein G-Protein ist, das aktiviert ist, wenn an GTP gebunden ist, und inaktiviert ist, wenn es an GDP gebunden ist.

[0003] Die oben genannten Wachstumsfaktorrezeptoren und viele andere mitogene Rezeptoren führen, wenn sie aktiviert sind, zu Ras, das aus dem GDP-gebundenen Zustand in den GTP-gebundenen Zustand umgewandelt wird. Dieses Signal ist eine absolute Voraussetzung für eine Proliferation in den meisten Zelltypen. Defekte in diesem Signalgebungssystem, speziell in der Deaktivierung des Ras.GTP-Komplexes, sind bei Krebs üblich und führen zu der Signalkaskade unter Ras, das chronisch aktiviert ist.

[0004] Aktiviertes Ras führt wiederum zur Aktivierung einer Kaskade von Serin/Threonin-Kinasen. Eine der Kinasegruppen, von der bekannt ist, dass sie ein aktives Ras.GTP für ihre eigene Aktivierung benötigen, ist die Raf-Familie. Diese wiederum aktivieren MEK (z.B. MEK₁ und MEK₂), das dann MAP-Kinase aktiviert. Eine Aktivierung von MAP-Kinase durch Mitogene scheint für eine Proliferation essentiell zu sein und eine konstitutive Aktivierung dieser Kinase ist ausreichend, um eine zelluläre Transformation zu induzieren. Eine Blockade von stromabwärts liegender Ras-Signalgebung, z.B. durch Verwendung des dominanten negativen Raf-1-Proteins, kann eine Mitogenese, die entweder aus Zelloberflächenrezeptoren oder aus onkogenen Ras-Mutanten induziert wird, vollständig inhibieren. Obgleich Ras nicht selbst eine Proteinkinase ist, ist es an der Aktivierung von Raf und anderen Kinasen, höchst wahrscheinlich durch einen Phosphorylierungsmechanismus, beteiligt. Sobald Raf und andere Kinasen aktiviert werden, phosphorylieren sie MEK an zwei eng benachbarten Serinresten, im Fall von MEK-1 S²¹⁸ und S²²², die die Voraussetzung zur Aktivierung von MEK als Kinase sind. MEK phosphoryliert wiederum MAP-Kinase sowohl an einem Thyrosinrest, Y¹⁸⁵, als auch an einem Threoninrest, T¹⁸³, die durch eine einzelne Aminosäure getrennt sind. Diese doppelte Phosphorylierung aktiviert MAP-Kinase wenigstens 100-fach und sie kann nun die Phosphorylierung einer großen Anzahl von Proteinen, einschließlich verschiedener Transkriptionsfaktoren und anderer Kinasen, katalysieren. Viele dieser MAP-Kinase-Phosphorylierungen sind für das Targetprotein, ob es eine andere Kinase, ein Transkriptionsfaktor oder ein anderes zelluläres Protein ist, mitogen aktivierend. MEK wird auch durch mehrere andere Kinasen als Raf-1, einschließlich MEKK, aktiviert und scheint selbst eine Signal-integrierende Kinase zu sein. Soweit derzeit bekannt ist, ist MEK für die Phosphorylierung von MAP-Kinase hoch spezifisch. In der Tat wurde bis heute kein anderes Substrat als MAP-Kinase bewiesen und MEK phosphoryliert keine Peptide auf der Basis der MAP-Kinase-Phosphorylierungssequenz oder phosphoryliert sogar denaturierte MAP-Kinase. MEK scheint mit MAP-Kinase vor ihrer Phosphorylierung stark zu assoziieren, was nahe legt, dass eine Phosphorylierung von MAP-Kinase durch MEK eine vorherige starke Wechselwirkung zwischen den zwei Proteinen erfordern kann. Sowohl diese Anforderung als auch die ungewöhnliche Spezifität von MEK legen nahe, dass es in ihrem Wirkmechanismus einen genügenden Unterschied gibt, so dass selektive Inhibitoren von MEK, die möglicherweise durch allostatische Mechanismen anstatt durch die übliche Blockade der ATP-Bindungsstelle wirken, gefunden werden können. US 5,525,625 betrifft 2-(2-Amino-3-methoxyphenyl)-4-oxo-4H[1]-benzopyran zur Behandlung proliferativer Störungen bzw. Erkrankungen.

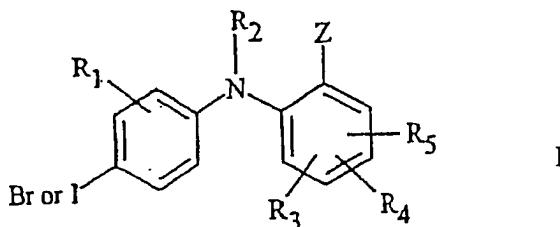
[0005] Diese Erfindung stellt Verbindungen bereit, die hoch spezifische Inhibitoren der Kinaseaktivität von MEK sind. Die Verbindungen inhibieren sowohl in Enzymassays als auch in ganzen Zellen die Phosphorylierung von MAP-Kinase durch MEK, wodurch die Aktivierung von MAP-Kinase in Zellen, in denen die Ras-Kaskade aktiviert worden ist, verhindert wird. Die Resultate dieser Enzyminhibition umfassen eine Umkehr des transformierten Phänotyps einiger Zelltypen, wie es sowohl durch die Fähigkeit der transformierten Zellen, in

fixierungsunabhängiger Art zu wachsen, und durch die Fähigkeit von transformierten Zelllinien, unabhängig von externen Mitogenen zu proliferieren, gemessen wird.

[0006] Die durch die Erfindung bereitgestellten Verbindungen sind 2-(Phenylamino)-benzoësäure-, Tetrazol-, Ester-, Amid- und Benzylalkoholderivate, in denen der Phenylring in der 4-Position mit Brom oder Iod substituiert ist. Das US-Patent Nr. 5,155,110 offenbart eine weite Vielzahl von Fenaminsäurederivaten, einschließlich bestimmter 2-(Phenylamino)-benzoësäure-Derivate als entzündungshemmende Mittel. In der Literaturstelle gibt es keine Beschreibung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder ihrer Inhibitoraktivität für Kinasen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt 4-Brom- und 4-Iod-phenylamino-benzoësäure-Derivate bereit, welche selektive MEK-Kinaseinhibitoren sind und als solche zur Behandlung von proliferativen Krankheiten, z.B. Krebs, Psoriasis und Restenose, verwendbar sind. Die Verbindungen werden durch die Formel I definiert:



worin:

R₁ Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl oder CN ist;

R₂ Wasserstoff ist;

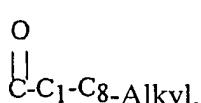
R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Nitro, CN oder -(O oder NH)_m-(CH₂)_n-R₉ sind, worin R₉ Wasserstoff, Hydroxy, COOH oder NR₁₀R₁₁ ist; n 0-4 ist;

m 0 oder 1 ist;

R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl sind, oder zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen cyclischen Ring bilden können, der gegebenenfalls 1, 2, oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus O, S, NH oder N-C₁-C₈-Alkyl enthält;

Z COOR₇, Tetrazolyl, CONR₆R₇, CONHNR₁₀R₁₁ oder CH₂OR₇ ist;

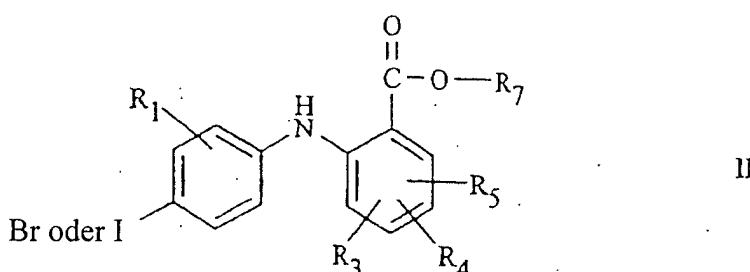
R₆ und R₇ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl,



Aryl, Heteroaryl, oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl sind, gegebenenfalls mit einem, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, S, NH oder N-Alkyl; oder R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen cyclischen Ring bilden, mit gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus O, S, NH oder N-Alkyl;

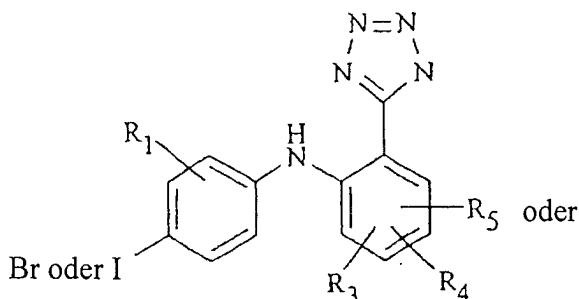
und worin jede der vorgenannten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen unsubstituiert oder substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder Heteroaryloxy; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, mit der Maßgabe, dass Verbindungen der Formel I nicht 2'-4-4'-Tribromdiphenylamin-2-carbonsäure oder Methylester von 2'-4-4'-Tribromdiphenylamin-2-carbonsäure oder 2[(2,4-Dibromphenyl)amino]-5-brom-benzoësäure sind.

Bevorzugte Verbindungen haben die Formel II

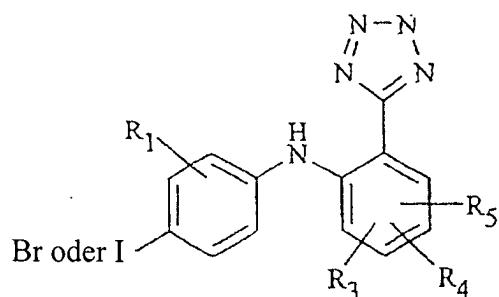


worin R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 wie oben definiert sind. Speziell bevorzugt sind Verbindungen, worin R_1 Methyl oder Halogen ist, und R_3 , R_4 und R_5 Halogen, z.B. Fluor oder Brom, sind.

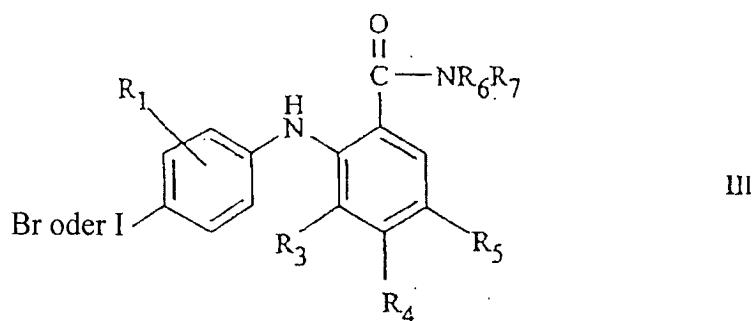
[0008] Die Verbindungen der Formel II sind Carbonsäuren, wenn R_7 Wasserstoff ist, und sind Ester, wenn R_7 nicht Wasserstoff ist. Verbindungen, die bezüglich der physikalischen und biologischen Eigenschaften den Säuren analog sind, sind Tetrazol-Derivate der Formel IIa



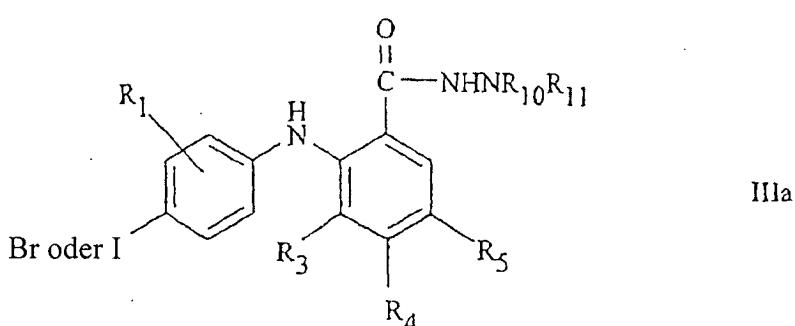
IIa



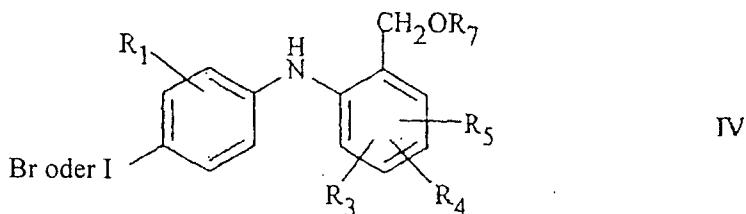
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind Amide der Formel III



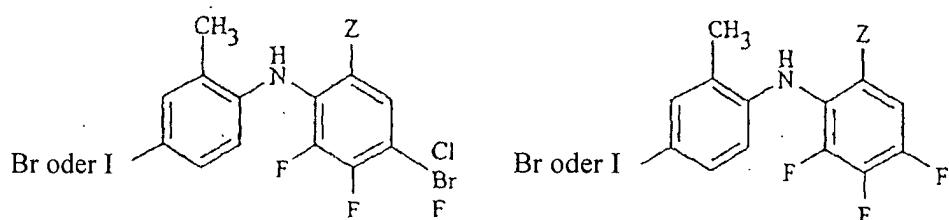
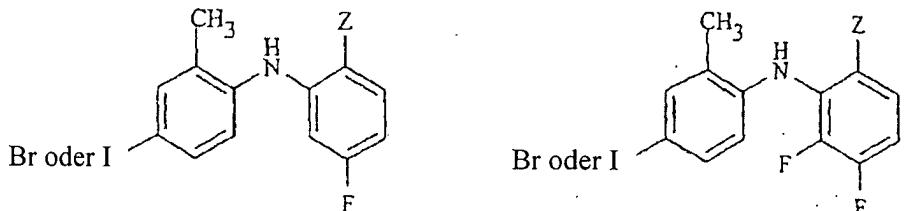
und Hydrazide der Formel IIIa



Die Benzylalkohole der Erfindung haben die Formel IV



[0009] Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind solche, in denen R₁ Methyl ist, R₃ Wasserstoff oder Halogen ist, z.B. Fluor, R₄ Halogen ist, z.B. Fluor, und R₅ Wasserstoff oder Halogen ist, z.B. Fluor, Brom oder Chlor. Typische Verbindungen haben die Formeln



[0010] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Formulierungen bereit, die eine Verbindung der Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Excipient, Verdünnungsmittel oder Träger umfassen. Bevorzugte Formulierungen umfassen eine beliebige der vorstehend genannten bevorzugten Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Excipient, Verdünnungsmittel oder Träger.

[0011] Die Verbindungen der Formel I sind wirksame und selektive Inhibitoren von MEK₁- und MEK₂-Kinaseenzymen. Sie sind daher einsetzbar, um Subjekte zu behandeln, die an Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Alzheimer-Krankheit, zystischer Fibrose, Viruserkrankung, Herzversagen und proliferativen Krankheiten, z.B. Psoriasis, Restenose, Autoimmunerkrankung und Atherosklerose, leiden. Die Verbindungen sind besonders gut zur Behandlung von Krebs, z.B. Brustkrebs, Kolonkrebs, Prostatakrebs, Hautkrebs und Pankreaskrebs, geeignet. Sie sind besonders gut zur Verwendung in Kombination mit herkömmlicher Strahlungstherapie geeignet. Die Verbindungen sind auch immunmodulatorische Agenzien und können eingesetzt werden, um degenerative Krankheiten zu behandeln, bei denen eine Änderung bei der MEK-Aktivierung zu Pathologien, wie Hepatomegalie und Kardiomegalie, führt.

[0012] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Inhibierung von MEK-Enzymen und die Verwendung der unten stehenden Verbindungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung der vorstehenden Krankheiten bereit, wobei einem Subjekt eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht wird.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0013] Der Ausdruck "Aryl", wie er hierin verwendet wird, meint eine cyclische, bicyclische oder tricyclische aromatische Ringgruppierung, die 5 bis 12 Kohlenstoffatome hat. Beispiele für typische Arylgruppen umfassen Phenyl, Naphthyl und Fluorenyl. Das Aryl kann durch eine zwei oder drei Gruppen ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, substituiert sein. Typische substituierte Arylgruppen umfassen 3-Fluorphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 4-Nitronaphthyl, 2-Methyl-4-chlor-7-aminofluorenyl und dergleichen.

[0014] Der Ausdruck "Aryloxy" meint eine Arylgruppe, die durch ein Sauerstoffatom gebunden ist, z.B. Phenoxy, 3-Bromphenoxy, Naphthyloxy und 4-Methyl-1-fluorenyloxy.

[0015] "Heteroaryl" bezeichnet eine cyclische, bicyclische oder tricyclische aromatische Ringgruppierung, die 4 bis 11 Kohlenstoffatome und eine, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus O, S oder N, hat. Beispiele umfassen Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Xanthenyl, Pyronyl, Indolyl, Pyrimidyl, Naphthyridyl, Pyridyl, Benzimidazolyl und Triazinyl. Die Heteroarylgruppen können unsubstituiert sein oder durch eine, zwei oder drei Gruppen, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, substituiert sein. Beispiele für substituierte Heteroarylgruppen umfassen Chlorpyranyl, Methylthienyl, Fluorpyridyl, Amino-1,4-benzisoxazinyl, Nitroisochinolinyl und Hydroxyindolyl.

[0016] Die Heteroarylgruppen können durch Sauerstoff unter Bildung von Heteroaryloxygruppen, z.B. Thienyloxy, Isothiazolyloxy, Benzofuranyloxy, Pyridyloxy und 4-Methylisochinolinloxy, gebunden sein.

[0017] Der Ausdruck "C₁-C₈-Alkyl" bedeutet geradkettige und verzweigtkettige aliphatische Gruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 4. Typische C₁-C₈-Alkylgruppen umfassen Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl, 2,3-Dimethylhexyl und 1,1-Dimethylpentyl. Die Alkylgruppen können unsubstituiert sein oder mit Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder Heteroaryloxy substituiert sein, wobei solche Ausdrücke hierin definiert sind. Typische substituierte Alkylgruppen umfassen Chlormethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Dimethylaminobutyl und 2-(Hydroxymethylamino)ethyl. Beispiele für Aryl- und Aryloxy-substituierte Alkylgruppen umfassen Phenylmethyl, 2-Phenylethyl, 3-Chlorphenylmethyl, 1,1-Dimethyl-3-(2-nitrophenoxy)butyl und 3,4,5-Trifluornaphthylmethyl. Beispiele für Alkylgruppen, die mit einer Heteroaryl- oder Heteroaryloxygruppe substituiert sind, umfassen Thienylmethyl, 2-Furylethyl, 6-Furyloxyoctyl, 4-Methylchinoloxymethyl und 6-Isothiazolylhexyl. Cycloalkyl-substituierte Alkylgruppen umfassen Cyclopentylmethyl, 2-Cyclohexyethyl, Piperidyl-2-methyl, 2-(Piperidin-1-yl)-ethyl, 3-(Morpholin-4-yl)propyl.

[0018] "C₂-C₈-Alkenyl" bedeutet eine gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, die eine oder mehrere Doppelbindungen hat. Beispiele umfassen But-2-enyl, 2-Methyl-prop-2-enyl, 1,1-Dimethyl-hex-4-enyl, 3-Ethyl-4-methyl-pent-2-enyl und 3-Isopropyl-pent-4-enyl. Die Alkenylgruppen können mit Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder Heteroaryloxy, z.B. 2-Bromethenyl, 3-Hydroxy-2-but enyl, 1-Aminoethenyl, 3-Phenylprop-2-enyl, 6-Thienyl-hex-2-enyl, 2-Furyloxy-but-2-enyl und 4-Naphthyloxy-hex-2-enyl, substituiert sein.

[0019] "C₂-C₈-Alkinyl" bedeutet eine gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und wenigstens einer Dreifachbindung. Typische Alkinylgruppen umfassen Prop-2-inyl, 2-Methyl-hex-5-inyl, 3,4-Dimethyl-hex-5-inyl und 2-Ethyl-but-3-inyl. Die Alkinylgruppen können wie die Alkyl- und Alkenylgruppen substituiert sein, z.B. durch Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder Heteroaryloxy, z.B. 4-(2-Fluorphenyl)-but-3-inyl, 3-Methyl-5-thienylpent-4-inyl, 3-Phenoxy-hex-4-inyl und 2-Furyloxy-3-methyl-hex-4-inyl.

[0020] Die Alkenyl- und Alkinylgruppen können eine oder mehrere Doppelbindungen bzw. Dreifachbindungen oder eine Kombination von Doppel- und Dreifachbindungen haben. Beispielsweise umfassen typische Gruppen, die Zwei- und Dreifachbindungen haben, Hex-2-en-4-inyl, 3-Methyl-5-phenylpent-2-en-4-inyl und 3-Thienyloxy-hex-3-en-5-inyl.

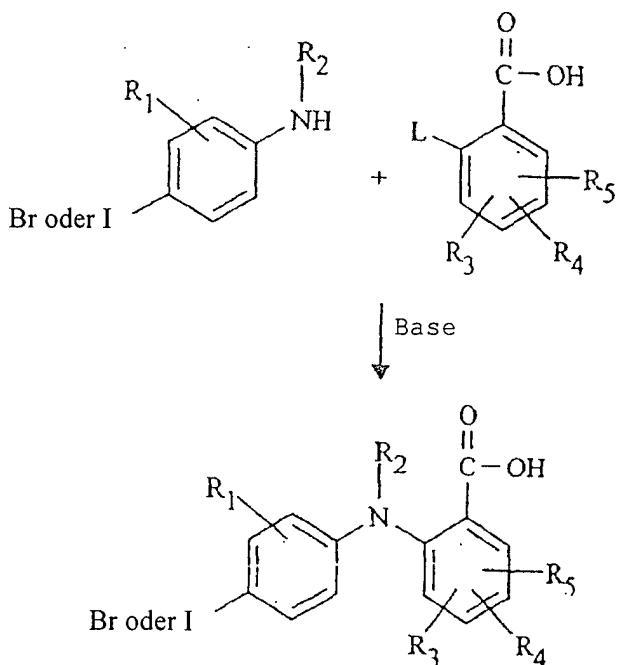
[0021] Der Ausdruck "C₃-C₁₀-Cycloalkyl" meint einen nicht-aromatischen Ring oder kondensierte Ringe, die 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten. Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl, Bicycloheptyl, Adamantyl und Cyclohexyl. Der Ring kann gegebenenfalls ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt aus O, S und NR₉, enthalten. Solche Gruppen umfassen Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyrrolyl, Octahydrobenzofuranyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Octahydroindolyl und Octahydrobenzothiophenyl. Die Cycloalkylgruppen können mit den- selben Substituenten wie Alkyl- und Alkenylgruppen substituiert sein, z.B. mit Halogen, Hydroxy, Aryl und Heteroaryloxy. Beispiele umfassen 3-Hydroxycyclohexyl, 2-Aminocyclopropyl, 2-Phenylpyrrolidinyl und 3-Thienylmorpholin-1-yl.

[0022] R₆ und R₇ können zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen cyclischen Ring mit 3 bis 10 Gliedern vervollständigen, der 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus O, S, NH oder N-Alkyl, enthalten kann. Beispiele für solche cyclischen Ringe umfassen Piperazinyl, Piperidyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, N-Methylpiperazinyl, Aziridinyl und dergleichen. Solche Ringe können mit Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkyl und Dialkylamino, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy substituiert sein. Typische Beispiele umfassen 3-Hydroxypyrrolidinyl, 2-Fluorpiperidinyl, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidinyl und 3-Thie-

nylmorpholino.

[0023] Die 2-(4-Brom- und 4-Iod-phenylamino)-Benzoesäure-Derivate der Formel I können aus im Handel verfügbaren Ausgangsmaterialien unter Verwendung von Synthese-Methodologien, die dem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Chemie gut bekannt sind, hergestellt werden. Eine typische Synthese wird durch Umsetzen eines 4-Brom- oder 4-Iod-anilins mit einer Benzoesäure, die in der 2-Position eine Abgangsgruppe hat, durchgeführt, wodurch eine 2-(Phenylamino)-Benzoesäure erhalten wird. Dieses Verfahren ist in Schema 1 gezeigt.

Schema 1



worin L eine Abgangsgruppe, z.B. Halogen, beispielsweise Fluor, ist.

[0024] Die Reaktion von Anilin und dem Benzoesäurederivat wird im Allgemeinen erreicht, indem die Benzoesäure mit einer äquimolaren Menge oder einem Überschuss des Anilins in einem nicht-reaktiven organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran oder Toluol, in Gegenwart einer Base, z.B. Lithiumdiisopropylamid, n-Buptyllithium, Natriumhydrid, Triethylamin oder Hunig-Base, vermischt wird. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei einer Temperatur von etwa -78°C bis etwa 100°C durchgeführt, und ist normalerweise in etwa 2 Stunden bis etwa 4 Tagen beendet. Das Produkt kann isoliert werden, indem das Lösungsmittel z.B. durch Verdampfung unter reduziertem Druck entfernt wird, und es kann, wenn es gewünscht wird, durch Standardverfahren, wie Chromatographie, Kristallisation oder Destillation, weiter gereinigt werden.

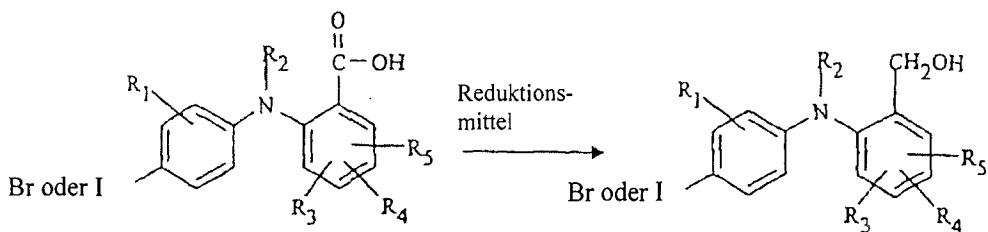
[0025] Die 2-(Phenylamino)-benzoësäure (z.B. Formel I, worin R₇ Wasserstoff ist) kann mit einer organischen oder anorganischen Base, z.B. Pyridin, Triethylamin, Calciumcarbonat oder Natriumhydroxid, umgesetzt werden, um ein pharmazeutisch annehmbares Salz zu bilden. Die freien Säuren können auch mit einem Alkohol der Formel HOR₇ (worin R₇ kein Wasserstoff ist, z.B. Methyl ist) umgesetzt werden, um den entsprechenden Ester zu produzieren.

[0026] Eine Reaktion der Benzoesäure mit einem Alkohol kann in Gegenwart eines Kupplungsagens durchgeführt werden. Typische Kupplungsreagenzien umfassen 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Brom-tris(pyrrolidino)-phosphoniumhexafluorophosphat (PyB-OP) und (Benzotriazolyloxy)-tritylpyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP). Die Phenylaminobenzoesäure und das Alkoholderivat werden normalerweise in etwa äquimolaren Mengen in einem nicht-reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform oder Xylool, vermischt und es wird eine äquimolare Menge des Kupplungsmittels zugesetzt. Eine Base, z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, kann zugegeben werden, um als Säureabfangmittel zu wirken, wenn dies gewünscht wird. Die Kupplungsreaktion ist im Allgemeinen nach etwa 10 Minuten bis 2 Stunden komplett und das Produkt wird einfach durch Entfernen des Reaktionslösungsmittels, z.B. durch Verdampfung unter reduziertem Druck, und Reinigung des Produktes durch Standardverfahren, z.B. Chromatographie oder Kristallisationen aus Lösungs-

mitteln, wie z.B. Aceton, Diethylether oder Ethanol, isoliert.

[0027] Die Benzamidine der Erfindung, Formel I, worin Z für CONR_6R_7 steht, werden in einfacher Weise hergestellt, indem die vorstehend genannten Benzoësäuren mit einem Amin der Formel HNR_6R_7 umgesetzt werden. Die Reaktion wird durchgeführt, indem etwa äquimolare Mengen der Benzoësäure und des Amins in einem nicht-reaktiven organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Kupplungsmittels umgesetzt werden. Typische Lösungsmittel sind Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol und Xylol. Typische Kupplungsmittel umfassen DCC, EEDQ, PyBrOP und PyBOP. Die Reaktion ist im Allgemeinen nach etwa 10 Minuten bis etwa 2 Stunden vollständig, wenn sie bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 60°C durchgeführt wird. Das Produktamid wird in einfacher Weise isoliert, indem das Reaktionslösungsmittel z.B. durch Verdampfung entfernt wird, und eine weitere Reinigung kann durch normale Verfahren wie Chromatographie, Kristallisation oder Destillation erreicht werden. Die Hydrazide (z = $\text{CONHNH}_2\text{R}_{10}\text{R}_{11}$) werden in ähnlicher Weise hergestellt, indem eine Benzoësäure mit einem Hydrazin der Formel $\text{H}_2\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ gekuppelt wird.

[0028] Die Benzylalkohole der Erfindung, Verbindungen der Formel I, worin Z für CH_2OR_6 steht und R_6 Wasserstoff ist, können in einfacher Weise durch Reduktion der entsprechenden Benzoësäure nach dem folgenden Schema hergestellt werden:



[0029] Typische Reduktionsmittel, die üblicherweise verwendet werden, umfassen Boran in Tetrahydrofuran. Die Reduktion wird normalerweise in einem nicht-reaktiven organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, durchgeführt und ist im Allgemeinen innerhalb von etwa 2 Stunden bis etwa 24 Stunden vollständig, wenn sie bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 40°C durchgeführt wird.

[0030] Die folgenden detaillierten Beispiele erläutern spezifische Verbindungen, die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt werden.

BEISPIEL 1

4-Fluor-2-(4-iod-2-methylphenylamino)benzoësäure

[0031] Zu einer rührenden Lösung, die 3,16 g (0,0133 mol) 2-Amino-5-iodtoluol in 5 ml Tetrahydrofuran umfasste, mit -78°C wurden 10 ml (0,020 mol) einer 2,0 M-Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran/Heptan/Ethenylbenzol (Aldrich) gegeben. Die resultierende grüne Suspension wurde für 15 Minuten kräftig gerührt, wonach eine Lösung von 1,00 g (0,00632 mol) 2,4-Difluorbenzoësäure in 10 ml Tetrahydrofuran zugesetzt wurde. Die Reaktionstemperatur wurde langsam auf Raumtemperatur ansteigen gelassen, bei welcher Temperatur sie für 2 Tage gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert. Wässrige HCl (10%) wurde dem Konzernat zugesetzt und die Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und dann über einem Dampfbad auf ein geringes Volumen eingekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die grauweißen Fasern wurden durch Vakuumfiltration gesammelt, mit Hexanen gespült und im Vakuumofen getrocknet (76°C; ca. 10 mmHg), wodurch 1,10 (47 %) des gewünschten Materials erhalten wurden; Fp. 224-229,5°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO): δ 9,72 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, $J = 7,0, 8,7$ Hz), 7,70 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 7,57 (dd, 1 H, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,17 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 6,61-6,53 (m, 2H), 2,18 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; DMSO): δ 169,87, 167,60, 165,12, 150,17, 150,05, 139,83, 138,49, 136,07, 135,31, 135,20, 135,07, 125,60, 109,32, 105,09, 104,87, 99,72, 99,46, 89,43, 17,52;

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz; DMSO): δ -104,00 bis -104,07 (m);

IR (KBr) 1670 (C = O-Streckschwingung) cm^{-1} ;

MS (CI) M+1 = 372.

Analyse, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FINO}_2$:

C, 45,31; H, 2,99; N, 3,77.

Gefunden: C, 45,21; H, 2,77; N, 3,64.

BEISPIELE 2-30

Nach dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 wurden die folgenden Benzoesäuren und -salze hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Fp. °C
2	3,4,5-Trifluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	206-210
3	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	240,5-244,5
4	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	259,5-262
5	5-Chlor-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-benzoësäure	255-260
6	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	234-238
7	Natrium-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoat	310-320, Zers.
8	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	239,5-240
9	2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure	289-293
10	4-Fluor-2-(3-fluor-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	233-235
11	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure	264-267
12	2-(2-Fluor-4-iod-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure	256-258
13	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure	218,5-220
14	2-(2-Brom-4-iod-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure	285-288, Zers.
15	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-benzoësäure	230-234

16	3-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	218-221
17	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methoxy-phenylamino)-benzoësäure	230-233
18	4-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	245-255, Zers.
19	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	218-223
20	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	243-46
21	5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	241-245
22	2,3,5-Trifluor-4-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	218-22
23	4-Fluor-2-(3-chlor-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	248-252,5
24	2-(4-Iod-phenylamino)-5-methoxy-benzoësäure	208-211
25	3-Chlor-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-benzoësäure	232-233
26	2-Fluor-6-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	179-182
27	4-Fluor-2-(2,3-dimethyl-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	258-261
28	5-Methyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	209,5-211
29	2-Chlor-6-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	171-175
30	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-4-nitro-benzoësäure	251-263

BEISPIEL 31

5-Chlor-N-(2-hydroxyethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid

[0032] Zu einer rührenden Lösung, bestehend aus 0,1020 g (0,2632 mmol) 5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure, 0,1 ml (1,7 mmol) Ethanolamin und 0,05 ml (0,29 mmol) Diisopropylethylamin in 5 ml einer 1:1 (V/V) Tetrahydrofuran-Dichlormethan-Lösung wurden 0,15 g (0,29 mmol) festes PyBOP-Pulver direkt gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der rohe Rückstand wurde zwischen Ether (50 ml) und 10 %iger wässriger Salzsäure (50 ml) verteilt. Die organische Phase wurde mit 10 %iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert, wodurch ein gelb-braunes Öl erhalten wurde, das aus Hexan-Ether kristallisierte, wodurch 0,0831 g (73 %) eines grün-gelben Pulvers erhalten wurden; Fp. 120-121 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 9,11 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,00 (t, 2H, J = 9,6 Hz), 6,55 (breit t, 1H), 3,86 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,61 (dd, 2H, J = 10,1, 5,5 Hz), 2,23 (s, 3H), 1,56 (breit s, 1H);

IR (KBr) 3297 (O-H-Streckschwingung), 1627 (C = O-Streckschwingung) cm^{-1} ;

MS (Cl) $\text{M}+1 = 431$.

Analyse, berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClIN}_2\text{O}_2$:

C, 44,62; H, 3,74; N, 6,50.

Gefunden: C, 44,63; H, 3,67; N, 6,30.

BEISPIELE 32-48

[0033] Dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 31 folgend, wurden die folgenden Benzamide durch Umsetzung der entsprechenden Benzoësäure mit dem entsprechenden Amin hergestellt.

Beispiel Nr.	Verbindung	Fp. °C
32	4-Methoxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3-nitro-benzamid	153,5-156
33	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	158
34	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-benzamid	102,5-104,5
35	N-Ethyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	90-91
36	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid	Öl
37	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-benzamid	285-288, Zers.
38	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	180-182
39	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid	137-138
40	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-hydroxycarbonylmethyl-benzamid	170-173
41	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-propyl-benzamid	69-71
42	5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	132-133,4
43	N,N-Diethyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	Öl
44	4-Fluor-N-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	122-124
45	N,N-Diethyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	91-93
46	N-Butyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	97-99
47	5-Chlor-N,N-diethyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	118-120
48	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid	142,5-144

BEISPIEL 49

4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzylalkohol

[0034] 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure (0,50 g, 1,35 mmol) wurde in 6 ml (6 mmol) einer kalten 1,0 M-Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in Tetrahydrofuran gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 80 ml Methanol abgeschreckt. Eine Konzentrierung im Vakuum produzierte ein klares lohfarbenes Öl, das durch MPLC gereinigt wurde. Eine Elution mit Dichlormethan ergab 0,4285 g (89 %) eines weißen Feststoffs; Fp. 99-100,5°C.

¹H-NMR(400 MHz; DMSO): δ 7,57 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,67-6,60 (m, 1H), 5,47 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 4,49 (d, 2H, 5,1 Hz), 2,14 (s, 3H);

IR (KBr) 3372 (O-H-Streckschwingung) cm⁻¹;

MS (Cl) M+1 = 358.

Analyse, berechnet für C₁₄H₁₃FINO:

C, 47,08; H, 3,67; N, 3,92.

Gefunden: C, 47,17; H, 3,75; N, 3,72.

BEISPIELE 50-52

Die folgenden Benzylalkohole wurden durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 49 hergestellt.

Beispiel Nr.	Verbindung	Fp. °C
50	[5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-methanol	82-85
51	[2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-phenyl]-methanol	126,5-128,5
52	[5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-methanol	60,5-63,5

[0035] Verschiedene erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I wurden hergestellt, indem kombinatorische Synthesetechniken eingesetzt wurden. Das allgemeine Verfahren ist wie folgt:

In eine 0,8 ml-Autosampler-Phiole in einem Metallblock wurden 40 µl einer 0,5 M-Lösung der Säure in DMF und 40 µl des Aminreagens (2 M-Lösung in Hunig-Base und 1 M Amin in DMF) gegeben. Eine 0,5 M-Lösung von PyBrop wurde frisch hergestellt und 50 µl wurden in die Autosampler-Phiole gegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden stehen gelassen.

[0036] Das Reaktionsgemisch wurde in eine 2-Dram-Phiole transferiert und mit 2 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 3 ml destilliertem Wasser gewaschen und die Wasserschicht wurde erneut mit 2 ml Ethylacetat gewaschen. Die kombinierten organischen Schichten wurden unter einem offenen Abzug verdampfen gelassen.

[0037] Der Rückstand wurde in 2 ml 50 % Acetonitril in Wasser aufgenommen und auf eine halbpräparative Umkehrphasen-Säule injiziert (10 mm × 25 cm, 5 µM sphärisches Siliciumdioxid, Porengröße 115 Å, derivatisiert mit C-18; die Probe wurde mit 4,7 ml/min mit einem linearen Anstieg auf 100 % Acetonitril über 8,5 Minuten eluiert; die Elution mit 100 % Acetonitril wurde 8 Minuten fortgesetzt). Fraktionen wurden gesammelt, indem bei 214 nm überwacht wurde. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst und in eine vorher gewogene Phiole transferiert, eingeengt und erneut gewogen, um die Ausbeute zu bestimmen.

BEISPIEL 53-206

Die folgenden Verbindungen der Formel I wurden durch kombinatorische Methodologie hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	MS
		M-H
53	5-Brom-3,4-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	510
54	N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	462
55	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	577
56	3,4-Difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	432
57	N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	444
58	3,4-Difluor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	446
59	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	564
60	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid	571
61	4-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	414
62	5-Brom-N-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	551
63	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	580
64	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	501
65	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	485

66	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid	493
67	N-(3-Dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	473
68	N-Benzyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	460
69	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid	384
70	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	483
71	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	495
72	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	513
73	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-benzamid	480
74	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	467
75	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	453
76	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid	557
77	3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid	479
78	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-N-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-benzamid	425
79	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid	461
80	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-ylethyl)-benzamid	475

81	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid	445
82	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(3-hydroxy-propyl)-benzamid	400
83	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	437
84	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-phenethyl-benzamid	474
85	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-benzamid	450
86	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(pyridin-4-ylmethyl)-benzamid	431
87	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-phenethyl-benzamid	444
88	2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	451
89	5-Chlor-N-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	557*
90	5-Flour-N-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	541*
91	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-pyridin-4-yl-methyl-benzamid	487
92	5-Brom-N-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	601*
93	5-Chlor-N-(2-diethylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	486*
94	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	497*
95	(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-phenyl]-methanon	466

96	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	484*
97	5-Brom-N-(2-diethylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	530*
98	N-{2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl}-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	518*
99	N-{2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl}-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	562*
100	[5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-	499
101	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure-phenylester	501
102	N-{3-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	568*
103	[5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-	455
104	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid	460
105	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	528*
106	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	542*
107	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	468*
108	5-Chlor-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	472*
109	N-{2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl}-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	502*
110	5-Chlor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	445*

111	5-Chlor-N-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	516*
112	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	482*
113	5-Brom-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	489*
114	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	556*
115	N-{2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	529*
116	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	500*
117	5-Chlor-N-(3-diethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	500*
118	5-Chlor-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	514*
119	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	512*
120	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid	509*
121	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-benzamid	544*
122	N-(2-Diethylamino-ethyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	470*
123	5-Brom-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	516*
124	N-(3-Hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	456*
125	5-Fluor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	429*

126	N-(3-Diethylamino-propyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	484*
127	N-(3-Diethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	511*
128	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	544*
129	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	523*
130	1-[5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanon	439
131	5-Brom-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	558*
132	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid	484*
133	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid	496*
134	1-[5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-methanon	482
135	N-(3-Diethylamino-2-hydroxy-propyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	500*
136	[5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoylamino]-essigsäure	443
137	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid	495*
138	N-(3-Dimethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	483*
139	N-(2-Diisopropylamino-ethyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	498*
140	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-thiobenzoesäure-S-phenethylester	490

141	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-thiobenzoesäure-S-phenethylester	506
142	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-thiobenzoesäure-S-benzylester	536
143	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-thiobenzoesäure-S-benzylester	503
144	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-thiobenzoesäure-S-benzylester	476
145	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-thiobenzoesäure-S-benzylester	492
146	N-Cyclopropyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	409
147	5-Chlor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	429
148	5-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	413
149	N-Benzylxy-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	475
150	N-Benzylxy-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	593*
151	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	567
152	5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	473
153	N-(2-Hydroxy-ethyl)-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	521
154	N-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	440
155	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-5-nitro-N-phenyl-benzamid	486

156	5-Chlor-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	425
157	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	459
158	N-Allyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	409
159	N-Benzyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	583
160	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	538
161	N-Allyl-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	425
162	N-Cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	436
163	5-Brom-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	469
164	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	475
165	5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	646
166	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	598
167	N-Allyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	436
168	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	565
169	N-Allyl-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	469
170	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid	473

171	N-Cyclopropyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	517
172	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	519
173	N-Benzyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	502
174	N-Cyclohexyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	559
175	N-Allyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	517
176	5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid	581
177	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-5-nitro-benzamid	500
178	5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	567
179	N-Cyclohexyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	451
180	5-Chlor-N-cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	467
181	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid	533
182	5-Brom-N-cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	511
183	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid	489
184	N-Cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	478
185	N-Benzyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-brom-benzamid	538

186	N-Benzyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	477
187	5-Chlor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	431
188	5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	475
189	2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-5-nitro-N-phenyl-benzamid	488
190	5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	477
191	N-(2-Hydroxy-ethyl)-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	523
192	5-Chlor-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	425
193	N-Allyl-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	427
194	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	461
195	N-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	442
196	5-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	415
197	5-Brom-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	472
198	N-Cyclopropyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	411
199	5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	540
200	N-Cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	438

201	N-Allyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	411
202	N-Benzyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	585
203	N-Allyl-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid	472
204	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid	601
205	5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid	522
206	N-Allyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid	438

* M+H

BEISPIEL 207

Herstellung von [4-Chlor-2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-[4-iod-2-methyl-phenyl]amin

Schritt a: Herstellung von 5-Chlor-2-fluor-benzaldehyd

[0038] Zu einer Lösung von 1-Chlor-4-fluorbenzol (13,06 g, 0,1 mol) in THF (180 ml) mit -78°C wurde LDA (2 M Lösung in THF, 50 ml, 0,1 mol) tropfenweise gegeben. Nach Röhren bei -78°C für 1,5 Stunden wurde DMF (8 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Et_2O verteilt. Die Et_2O -Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch 14,95 g (94 %) Ausbeute an rohem Aldehyd erhalten wurden:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ , 10,3 (s, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$).

Schritt b: Herstellung von 5-Chlor-2-fluorbenzaldehyd-oxim

[0039] Eine Lösung von 5-Chlor-2-fluorbenzaldehyd (10 g, 0,0631 mol), Hydroxylaminhydrochlorid (6,57 g, 0,0946 mol) und Pyridin (8,3 ml, 0,1010 mol) in EtOH (100 ml) wurde für 1 Stunde bei 75°C (Ölbadtemperatur) erwärmt und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, wodurch ein Öl erhalten wurde. Das Öl wurde zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die CH_2Cl_2 -Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein rohes Aldoxim als Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde durch Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie an Siliciumdioxid gereinigt. Eine Elution mit CH_2Cl_2 ergab 4,87 g (28%) Aldoxim als weißen Feststoff; Fp 95-97°C.

Analyse, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOFCl}$:

C, 48,44; H, 2,90; N, 8,07.

Gefunden: C, 48,55; H, 2,69; N, 7,90.

Schritt c: Herstellung von 5-Chlor-2-fluor-benzonitril

[0040] Eine Lösung des 5-Chlor-2-fluor-benzaldehyd-oxims (3,15 g, 0,0182 mol) in Essigsäureanhydrid (150 ml) wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (200 ml) gegossen. Dieses Gemisch wurde mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Schicht wurde getrocknet (K_2CO_3), und das Lösungsmittel wurde entfernt, wodurch das Produkt als öliger Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Schritt d: Herstellung von 5-(5-Chlor-2-fluorphenyl)-1H-tetrazol

[0041] Ein Gemisch aus 5-Chlor-2-fluorbenzonitril (2,84 g, 0,01823 mol), Butanol (15 ml), Natriumazid (1,543

g, 0,0237 mol), Essigsäure (1,36 ml, 0,0237 mol) wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, zusätzliche 1,543 g Natriumazid wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nacheinander Et_2O (100 ml) und 10%ige wässrige NaOH-Lösung (200 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde kräftig gerührt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit einem Eis-Methanol-Bad (-15°C) gekühlt und mit konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert. Ein grauer Feststoff präzipitierte. Der Feststoff wurde im Vakuum bei 50°C getrocknet, wodurch 1,76 g (49%) 5-(5-Chlor-2-fluorphenyl)-1H-tetrazol erhalten wurden; Fp.: partielles Schmelzen bei 110°C , vollständiges Schmelzen bei 124°C .

^1H (400 Mz, CDCl_3): δ 8,19-8,08 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H);

^{13}C (100 Mz, CDCl_3): δ 159,00, 156,49, 140,88, 133,02, 132,93, 130,73, 129,23, 129,21, 129,08, 126,05, 118,96, 118,73, 114,50;

MS (Cl) $M+1 = 199$ (100), M = 198 (6).

Schritt e: Herstellung von [4-Chlor-2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-[4-iod-2-methyl-phenyl]amin

[0042] Zu einer Lösung von 2-Methyl-4-iodanilin (3,52 g, 0,0151 mol) in THF (25 ml) mit -78°C wurde tropfenweise LDA (2 molare Lösung in THF, 11,33 ml, 0,02267 mol) gegeben. Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde eine Lösung von 1-(Tetrazol-5-yl)-2-fluor-5-chlorbenzol (1,5 g, 0,00756 mol) in THF (15 ml) tropfenweise zugesetzt. Die Reaktion wurde für 16 Stunden gerührt, wobei sie auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger konzentrierter NH_4Cl -Lösung abgeschreckt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde entfernt, wodurch ein Rohprodukt als Öl erhalten wurde. Das Öl mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9,7:0,3) ergab 1,5 g (48 %) des gewünschten Produkts;

Fp. 205-208.

^1H (400 Mz, DMSO): δ 9,13 (s, 1 H), 8,00-7,99 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,55-7,52 (m, 1 H), 7,43-7,40 (m, 1 H), 7,12-7,05 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H);

^{13}C (100 Mz CDCl_3): δ 141,87 139,28 138,88 135,47 133,71 131,65 128,15 123,69 121,94, 116,68, 87,79, 17,22; MS (Cl) $M+2 = 413$ (44), $M+1 = 412$ (85), M = 411 (100).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{ClO}_5\text{H}_2\text{O}$:

C, 39,97; H, 2,87; N, 16,65.

Gefunden: C, 38,87; H, 2,77; N, 16,47.

[0043] Die folgenden Tetrazol-substituierten Phenylamine wurden nach dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 207 hergestellt.

BEISPIEL 208

(4-Iod-2-methyl-phenyl)-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]amin Fp 231°C (Zers.)

BEISPIEL 209

[4-Nitro-2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-[4-iod-2-methyl-phenyl]-amin Fp 205-208°C

[0044] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Behandlung von Krebs und anderen proliferativen Krankheiten durch ihre selektive Inhibierung der Proteinkinasen MEK₁ und MEK₂ mit dualer Spezifität einsetzbar. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einer Reihe biologischer Assays beurteilt, welche normalerweise verwendet werden, um eine Inhibierung von Proteinen und Kinasen zu entwickeln und mitogene und metabolische Antworten auf eine solche Inhibierung zu messen.

BEISPIEL 210-224

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen, die durch die allgemeinen oben beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, sind:

Beispiel Nr.	Verbindung	FP. °C
210	2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-5-nitro-benzoësäure	239-241, Zers.
211	4-Amino-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-5-nitro-benzoësäure	>270
212	2,4-Bis-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-5-nitro-benzoësäure	>265, Zers.
213	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure	218-225, Zers.
214	2-(2,6-Difluor-4-iod-phenylamino)-3,4-difluorbenzoësäure	247-249
215	2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-4-nitro-benzoësäure	267-269
216	2-(2,4-Diiod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure	260-261
217	2-(2-Brom-4-iod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure	259-262
218	4-Fluor-2-(2-fluor-4-iod-phenylamino)-benzoësäure	215-217
219	2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure	242-247
220	5-Brom-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3,4-difluorbenzoësäure	312,5-318
221	2,3,5-Trifluor-6-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzoësäure-methylester-Dihydrofluoridsalz	118-121
222	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid	214-217, Zers.
223	5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure-N',N'-dimethylhydrazid	154-175, Zers.
224	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure-hydrazid	153,5-156

Enzymassays Kaskade-Assay auf Inhibitoren des MAP-Kinasewegs

[0045] Der Einbau von ^{32}P in Myelinbasisprotein (MBP) wurde in Gegenwart eines Glutathion-S-Transferase-Fusionsproteins, das p44MAP-Kinase (GST-MAPK) enthält, und eines Glutathion-S-Transferase-Fusionsproteins, das p45MEK (GST-MEK) analysiert. Die Assay-Lösung enthielt 20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 , 1 mM MnCl_2 , 1 mM EGTA, 50 μM [γ - ^{32}P]ATP, 10 μg GST-MEK, 0,5 μg GST-MAPK und 40 μg MBP in einem Endvolumen von 100 μl . Die Reaktionen wurden nach 20 Minuten durch Zusatz von Trichloressigsäu-

re gestoppt und durch eine GF/C-Filtermatte filtriert. ^{32}P , das auf der Filtermatte zurückgehalten wurde, wurde unter Verwendung eines 1205-Betaplate bestimmt. Verbindungen wurden mit 10 μM auf ihre Fähigkeit, den Einbau von ^{32}P zu inhibieren, analysiert.

[0046] Um zu ermitteln, ob Verbindungen solche sind, die GST-MEK oder GST-MAPK inhibieren, wurden zwei zusätzliche Protokolle verwendet. Im ersten Protokoll wurden Verbindungen in Röhrchen gegeben, die GST-MEK enthalten, gefolgt von einem Zusatz von GST-MAPK, MBP und $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP. Im zweiten Protokoll wurden Verbindungen zu Röhrchen gegeben, die sowohl GST-MEK als auch GST-MAPK enthielten, gefolgt von MBP und $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP. Verbindungen, die Aktivität in beiden Protokollen zeigten, wurden als MAPK-Inhibitoren bewertet, während Verbindungen, die nur im ersten Protokoll Aktivität zeigten, als MEK-Inhibitoren beurteilt wurden.

In vitro-MAP-Kinase-Assay

[0047] Inhibitorische Aktivität wurde auch in direkten Assays bestätigt. Für MAP-Kinase wurde 1 μg GST-MAPK mit 40 μg MBP für 15 Minuten bei 30°C in einem Endvolumen von 50 μl , enthaltend 50 mM Tris (pH 7,5), 10 μM MgCl₂, 2 μM EGTA und 10 μM $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP, inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Laemmli-SDS-Probenpuffer gestoppt und phosphoryliertes MBP wurde durch Elektrophorese an einem 10 % Polyacrylamidgel aufgetrennt. Die in MBP eingebaute Radioaktivität wurde durch Autoradiographie und anschließend durch Exzision der Banden, gefolgt von Szintillationszählung, bestimmt.

In vitro-MEK-Assay

[0048] Zur Beurteilung einer direkten MEK-Aktivität wurden 10 μg GST-MEK₁ mit 5 μg eines Glutathion-S-Transferase-Fusionsproteins, das p44MAP-Kinase mit einer Lysin-zu-Alanin-Mutation in Position 71 enthielt (GST-MAPK-KA), inkubiert. Diese Mutation eliminiert Kinase-Aktivität von MAPK, so dass nur Kinase-Aktivität, die der zugesetzten MEK zugeschrieben wird, zurückbleibt. Inkubationen wurden für 15 Minuten bei 30°C in einem Endvolumen von 50 μl , enthaltend 50 mM Tris (pH 7,5), 10 μM MgCl₂, 2 μM EGTA und 10 μM $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP, durchgeführt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Laemmli-SDS-Probenpuffer gestoppt und phosphoryliertes GST-MAPK-KA wurde durch Elektrophorese an einem 10 % Polyacrylamidgel getrennt. Radioaktivität, die in GST-MAPK-KA eingebaut war, wurde durch Autoradiographie und anschließend durch Ausschneiden der Banden, gefolgt von Szintillationszählung, bestimmt. Zusätzlich wurde eine künstlich aktivierte MEK verwendet, die Serin-zu-Glutamat-Mutationen in den Positionen 218 und 222 enthielt (GST-MEK-2E). Wenn diese Stellen phosphoryliert sind, wird die MEK-Aktivität erhöht. Eine Phosphorylierung dieser Stelle kann durch Mutation der Serinreste zu Glutamat nachgeahmt werden. Für diesen Assay wurden 5 μg GST-MEK-2E mit 5 μg GST-MAPK-KA für 1 Minuten bei 30°C in demselben Reaktionspuffer wie oben beschrieben inkubiert. Die Reaktionen wurden wie oben beendet und analysiert.

Ganzzell-MAP-Kinaseassay

[0049] Um zu bestimmen, ob Verbindungen fähig waren, eine Aktivierung von MAP-Kinase in ganzen Zellen zu blockieren, wurde das folgende Protokoll verwendet: Zellen wurden in Platten mit vielen Vertiefungen platziert und zur Konfluenz wachsen gelassen. Zellen wurden dann über Nacht an Serum verarmt. Zellen wurden den gewünschten Konzentrationen an Verbindung oder Vehikel (DMSO) für 30 Minuten ausgesetzt, gefolgt vom Zusatz eines Wachstumsfaktors, z.B. PDGF (100 ng/ml). Nach einer 5-minütigen Behandlung mit dem Wachstumsfaktor wurden die Zellen mit PBS gewaschen, dann in einem Puffer, bestehend aus 70 mM NaCl, 10 mM HEPES (pH 7,4), 50 mM Glycerinphosphat und 1 % Triton X-100, lysiert. Die Lysate wurden durch Zentrifugation mit 13.000 g für 10 Minuten geklärt. Fünf Mikrogramm der resultierenden Überstände wurden mit 10 μg an Mikrotubuli assoziierten Protein-2 (Map2) für 15 Minuten bei 30°C in einem Endvolumen von 25 μl , enthaltend 50 mM Tris (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA und 30 μM $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP, inkubiert. Die Reaktionen wurden durch Zusatz von Laemmli-Probenpuffer beendet. Phosphoryliertes Map2 wurde an 7,5 % Acrylamidgelen getrennt und eingebaute Radioaktivität wurde durch Autoradiographie und anschließende Exzision der Banden, gefolgt von Szintillationszählung, bestimmt.

Immunpräzipitation und Antiphosphotyrosin-Immunoblots

[0050] Um den Zustand der Tyrosinphosphorylierung von zellulärer MAP-Kinase zu bestimmen, wurden Zellen lysiert, endogene MAP-Kinase wurde mit einem spezifischen Antikörper immunpräzipitiert und das resultierende Immunopräzipitat wurde wie folgt auf das Vorliegen von Phosphotyrosin analysiert: konfluenten Zellen wurde über Nacht das Serum entzogen, und sie wurden mit Verbindungen und Wachstumsfaktoren, wie oben

beschrieben, behandelt. Die Zellen wurden dann abgeschabt und für 2 Minuten bei $13.000 \times g$ pelletiert. Das resultierende Zellpellet wurde in 100 μl 1 % SDS, die 1 mM NaVO₄ enthielt, resuspendiert und aufgelöst. Nach abwechselndem Sieden und Vortexbehandlung zur Denaturierung von zellulärem Protein wurden 900 μl RIPA-Puffer (50 mM Tris (pH 7,4), 150 mM NaCl, 1 % Triton X-100, 0,1 % Desoxycholat und 10 mM EDTA) zugesetzt. Zu diesem Gemisch wurden 60 μl Agaroseperlen, gekoppelt mit Kaninchenimmunglobulin G, und 60 μl Pansorbin-Zellen gegeben, um das Lysat von nicht-spezifischen Bindungsproteinen zu klären. Dieses Gemisch wurde für 15 Minuten bei 4°C inkubiert, dann mit $13.000 \times g$ für 10 Minuten zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde in frische Röhrchen transferiert und mit 10 μl polyklonalem Antiserum, das gegen ein Fragment von MAP-Kinase gebildet worden war, für mindestens 1 Stunde bei 4°C inkubiert. Sieben Mikroliter einer Aufschämmung von Agaroseperlen, gekoppelt mit Protein G und Protein A, wurden zugesetzt und die Inkubation wurde für weitere 30 Minuten bei 4°C fortgesetzt. Die Perlen wurden durch Zentrifugation bei $13.000 \times g$ für 5 Minuten pelletiert und dreimal mit 1 ml RIPA-Puffer gewaschen. Laemmli-Probenpuffer wurde zu dem endgültigen Perlenpellet gegeben. Das Gemisch wurde für 5 Minuten gekocht, dann auf einem 10 % Acrylamidgel aufgetrennt. Proteine auf dem Gel wurden auf eine Nitrocellulosemembran transferiert und nicht-spezifische Bindungsstellen an der Membran wurden durch Inkubation mit 1 % Ovalbumin und 1 % Rinderserumalbumin in TBST (150 mM NaCl 10 mM Tris (pH 7,4) und 0,05 % Tween 20) blockiert. Die Membran wurde dann mit einem im Handel verfügbaren Antikörper, der gegen Phosphotyrosin gerichtet ist, inkubiert. An die Membran gebundener Antikörper wurde durch Inkubation mit ¹²⁵I-Protein A mit anschließender Autoradiographie detektiert.

Zellwachstumsassays

³H-Thymidin-Einbau

[0051] Zellen wurden in Multiwell-Platten plattiert und fast zur Konfluenz wachsen gelassen. Das Medium wurde dann entfernt und durch Wachstumsmedium, das 1 % Rinderserumalbumin enthielt, ersetzt. Nach 24 Stunden Serum-Hungern wurden Verbindungen und spezifische Wachstumsfaktoren zugesetzt und Inkubationen wurden für weitere 24 Stunden fortgesetzt. Während der letzten zwei Stunden wurde dem Medium ³H-Thymidin zugesetzt. Um die Inkubationen zu beenden, wurde das Medium entfernt und Zellschichten wurden zweimal mit eiskaltem Phosphat-gepufferter Salzlösung gewaschen. Nach dem letzten Waschgang wurde eiskalte 5%ige Trichloressigsäure zugegeben und die Zellen wurden für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde die Trichloressigsäure-Lösung entfernt und die Zellschicht wurde dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem letzten Waschgang wurde die Zellschicht durch Zugabe von 2 % Natriumdodecylsulfat solubilisiert. Die Radioreaktivität in dieser Lösung wurde durch Szintillationszählung bestimmt.

[0052] In 3T3-L1-Adipozytenzellen, in denen die Inhibition einer MAPK-Aktivierung durch Insulin mit einem IC₅₀-Wert von 3 μM blockiert, hatte die Verbindung bei 10 μM -Konzentration keinen Effekt auf die Insulin-stimulierte Aufnahme von radioaktiv markierter 2-Desoxyglucose oder auf die Insulin-stimulierte Synthese von Lipid oder Glycogen. Dies beweist, dass der Inhibitor Selektivität zwischen den mitogenen und metabolischen Effekten von Insulin zeigt, und beweist, dass der Inhibitor weniger Toxizität zeigen wird als ein Inhibitor, der diese überraschende Selektivität nicht zeigt.

Monolayerwachstum

[0053] Zellen wurden mit 10 bis 20.000 Zellen/ml in Multiwell-Platten plattiert. 48 Stunden nach dem Beimpfen wurden Verbindungen zu dem Zellwachstumsmedium gegeben und die Inkubation wurde für weitere 2 Tage fortgesetzt. Zellen wurden dann durch Inkubation mit Trypsin aus den Wells entfernt und mit einem Coulter-Zählgerät gezählt.

Wachstum in Weichagar

[0054] Zellen wurden in 35 mm-Schalen mit 5 bis 10.000 Zellen/Schale unter Verwendung von Wachstumsmedium, das 0,3 % Agar enthielt, ausgesät. Nach Abkühlen zum Verfestigen des Altars wurden Zellen in einen Inkubator mit 37°C transferiert. Nach 7 bis 10 Tagen Wachstum wurden sichtbare Zellen mit Hilfe eines Präpariermikroskops manuell ausgezählt. Die Größe der Additionsexperimente stellte fest, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen für MEK und nicht für MAP-Kinase inhibierend sind. Experimente, die die Phosphorylierung einer Kinase-defektiven Mutante von MAP-Kinase als Substrat betrachten (so dass keine Autophosphorylierung der MAP-Kinase auftreten kann, die eine Interpretation kompliziert) bestätigt, dass der Inhibitor MEK mit einem IC₅₀-Wert inhibiert, der im Wesentlichen identisch zu dem im Kaskadeassay produzierten ist.

[0055] Eine Kinetikanalyse beweist, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit ATP nicht kompetitiv sind. Demnach binden sie nicht an der ATP-Bindungsstelle des Enzyms, was wahrscheinlich die Erklärung ist, warum diese Verbindungen keine nicht-spezifische Kinase-Inhibitor-Aktivität zeigen, die für die meisten Kinaseinhibitoren typisch ist, welche an der ATP-Bindungsstelle binden und die ATP-kompetitiv sind. Die biologische in vitro- und in vivo-Aktivität von mehreren typischen Verbindungen der Formel I in den vorstehenden Assays ist in Tabelle 1 gezeigt.

TABELLE 1

Beispiel Nr.	<i>In Vitro</i>		<i>In Vivo</i> (Zellkultur)	
	% Inhibierung	IC ₅₀ µM	% Inhibierung	IC ₅₀ µM
1		0,019		
2		0,014		3
3		0,0111		10
4		0,005		1
5		0,066		
6		0,071		
7		0,072		
8		0,086		
9		0,097		
10		0,101		
11		0,128		
12		0,135		
13		0,178		
14		0,179		
15		0,194		
16		0,323		
17		0,434		

18	0,446	
19	0,524	50 % bei 30 μ M
20	0,557	
21	0,569	
22	1,581	30 % bei 30 μ M
23	1,588	
24	1,944	
25	2,363	
26	2,609	50 % bei 30 μ M
27	2,269	
28	3,670	
29	5,331	
30	105	10
31	0,226	
32	0,028	
33	0,052	
34	0,098	
35	0,121	
36	0,129	
37	0,237	
38	0,412	
39	0,497	
40	0,651	30 % bei 30 μ M
41	0,872	
42	0,920	
43	>1,000	
44	1,481	
45	1,755	
46	1,814	
47	1,911	
48	1,945	
49	0,418	3

50	0,179
51	0,887
52	2,346
53	0,047
54	0,158
55	0,114
57	0,399
89	0,186
89	0,614
90	0,604
91	2,071
92	0,253
93	0,521
95	1,001
96	0,374
100	1,994
184	0,278
186	0,555
187	0,561
188	0,771
189	0,859
190	0,921
191	1,355
192	1,797
193	2,902
194	4,952
195	12,831
208	1,215
209	1,372
211	>0,1
212	0,034
213	0,062

214	0,303
215	0,031
216	1,000
217	>1,00
218	0,051
219	0,108
220	0,029
221	0,002
222	0,085
223	0,043
224	0,028

[0056] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Personen, die an Krebs und anderen proliferativen Krankheiten, Immundefizienz und bestimmten degenerativen Krankheiten leiden und einer Behandlung bedürfen, verwendet werden. Die Verbindungen sind idealer Weise zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Psoriasis, Restenose, autoimmuner Erkrankung und Atherosklerose geeignet. Die Verbindungen werden allgemein als pharmazeutische Formulierung verwendet werden, in der die Verbindung der Formel I in einer Konzentration von etwa 5 Gew.-% bis etwa 95 Gew.-% vorliegt. Die Verbindungen können zur zweckdienlichen oralen, parenteralen, topischen, rektalen Verabreichung oder zur Verabreichung auf ähnlichen Wegen formuliert werden. Die Verbindung wird mit üblichen Verdünnungsmitteln, Exzipienzien und Trägern, die üblicherweise in der Medizin verwendet werden, formuliert werden, z.B. mit Polyolen, wie Glycerin, Ethylenglykol, Sorbitol 70; Mono- und Difettsäureestern von Ethylenglykol. Stärken und Zucker, wie Maisstärke, Saccharose, Lactose und dergleichen, können für feste Präparationen verwendet werden. Solche festen Formulierungen können in Form von Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen sein. Aromamittel, z.B. Pfefferminz, Wintergrünöl und dergleichen, können eingearbeitet werden.

[0057] Typische Dosen an aktiver Verbindung sind solche, die zur Behandlung von Krebs und anderen proliferativen Störungen, die Säuger befallen, wirksam sind. Dosen werden im Allgemeinen von etwa 0,1 mg pro kg Körpergewicht bis etwa 500 mg pro kg Körpergewicht liegen. Solche Dosen werden ein- bis etwa viermal täglich oder nach Bedarf verabreicht, um Krebs, Psoriasis, Restenose oder eine andere proliferative Krankheit wirksam zu behandeln.

[0058] Ein bevorzugtes Verfahren zur Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindung ist oral über eine Tablette, Kapsel, Lösung oder einen Sirup. Ein anderes Verfahren ist parenteral, speziell über intravenöse Infusion einer Lösung des Benzopyrans in isotonischer Salzlösung oder wässriger 5%iger Glucoselösung.

[0059] Im Folgenden werden typische Formulierungen, die durch die Erfindung bereitgestellt werden, angegeben.

BEISPIEL 225

Herstellung von 50 mg-Tabletten

pro Tablette		pro 10.000 Tabletten
0,050 g	4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure	500 g
0,080 g	Lactose	800 g
0,010 g	Maisstärke (zur Mischung)	100 g
0,008 g	Maisstärke (für Paste)	80 g
0,002 g	Magnesiumstearat (1 %)	20 g
0,150 g		1500 g

[0060] Die Benzoësäure, Lactose und Maisstärke (zur Mischung) werden zur Gleichmäßigkeit vermischt. Die Maisstärke (für Paste) wird in 600 ml Wasser suspendiert und unter Rühren zur Bildung einer Paste erwärmt. Die Paste wird verwendet, um die gemischten Pulver zu granulieren. Das Granulat wird durch ein #8-Sieb geführt und bei 120°F getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein #16-Sieb geführt. Das Gemisch wird mit 1 % Magnesiumstearat gleitfähig gemacht und zu Tabletten verpresst. Die Tabletten werden einem Säger zur Inhibierung von MEK-Enzymen und zur Behandlung von Restenose, Atherosklerose und Psoriasis verabreicht.

BEISPIEL 226

Herstellung einer oralen Suspension

Ingrediens	Menge
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(methyl)-benzamid	500 mg
Sorbitollösung (70 % NF)	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Saccharin	10 mg
Roter Farbstoff	10 mg
Kirscharoma	50 mg
Destilliertes Wasser qs ad	100 ml

[0061] Die Sorbitollösung wird zu 40 ml destilliertem Wasser gegeben, und das Benzamidderivat wird darin suspendiert. Das Saccharin, Natriumbenzoat, Aroma und Farbstoff werden zugesetzt und gelöst. Das Volumen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml eingestellt. Jeder Milliliter Sirup enthält 5 mg der erfindungsgemäßen Verbindung. Der Sirup wird einem Säger zur Behandlung einer proliferativen Krankheit, speziell Brustkrebs und Hautkrebs, verabreicht.

BEISPIEL 227

Herstellung einer parenteralen Lösung

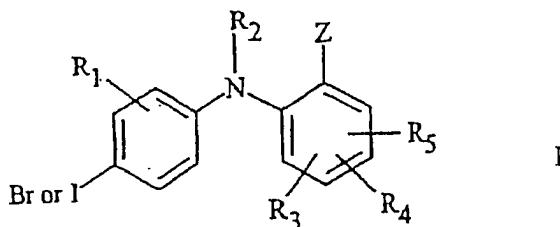
[0062] In eine Lösung von 700 ml Propylenglykol und 200 ml Wasser zur Injektion werden 20,0 g 4-Fluor-2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-benzylalkohol gegeben. Das Volumen der Lösung wird durch Zusatz von Wasser zur Injektion auf 1.000 ml eingestellt. Die Formulierung wird hitzesterilisiert, in 50 ml-Ampullen gefüllt, von denen jede 2,0 ml (40 mg 4-Fluor-2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-benzyl) enthält, und sie werden unter

Stickstoff versiegelt.

[0063] Die so formulierte erfindungsgemäße Verbindung wird einem Säuger, der einer Behandlung für eine proliferative Krankheit, z.B. Krebs, Psoriasis, Restenose, Atherosklerose, Autoimmunkrankheit und andere Immundefizienzkrankheiten und degenerative Störungen, bedarf, mit einer Rate und einer Dosis, die zur Behandlung des Zustands wirksam sind, verabreicht. Eine "antiproliferative Menge" einer erfindungsgemäßen Verbindung ist die Menge einer Verbindung, die die Proliferationsrate von Zielzellen inhibiert oder verringert. Typische Krebsarten, die gemäß der Erfindung zu behandeln sind, umfassen Brustkrebs, Kolonkrebs, Prostatakrebs, Hautkrebs und dergleichen. Die erfindungsgemäße Verbindung ist speziell zur Verwendung in Kombination mit Bestrahlung zur Krebsbehandlung geeignet. Die Verbindung ist gut für die Behandlung von Psoriasis, Restenose und Atherosklerose geeignet, und zur Inhibierung der Aktivität von MEK-Enzymen, speziell MEK₁ und MEK₂. Alles was zur Inhibierung dieser Enzyme notwendig ist, ist die Verabreichung einer MEK-inhibierenden Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Säuger. Eine "MEK-inhibierende Menge" einer erfindungsgemäßen Verbindung ist eine Menge, die, wenn sie einem Säuger verabreicht wird, eine messbare Inhibition des MEK-Enzyms bewirkt. Typische MEK-inhibierende Mengen werden von etwa 0,1 µg bis etwa 500 mg aktive Verbindung pro kg Körpergewicht liegen. Zur Behandlung der proliferativen Krankheiten, die oben genannt wurden, werden typische Dosen von etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg liegen, die normalerweise ein- bis viermal täglich gegeben werden.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel I



worin:

R₁ Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl oder CN ist;

R₂ Wasserstoff ist;

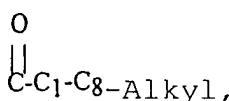
R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Nitro, CN oder -(0 oder NH)_m-(CH₂)_n-R₉ sind, worin R₉ Wasserstoff, Hydroxy, COOH oder NR₁₀R₁₁ ist; n 0-4 ist;

m 0 oder 1 ist;

R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl sind, oder zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen cyclischen Ring bilden können, der gegebenenfalls 1, 2, oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus 0, S, NH oder N-C₁-C₈-Alkyl enthält;

Z COOR₇, Tetrazolyl, CONR₆R₇, CONHNR₁₀R₁₁ oder CH₂OR₇ ist;

R₆ und R₇ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl,



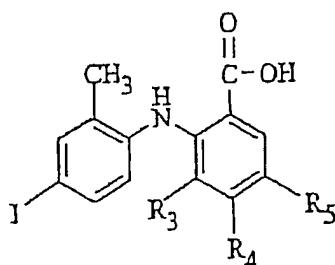
Aryl, Heteroaryl, oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl sind, gegebenenfalls mit einem, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus 0, S, NH oder N-Alkyl; oder R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen 3- bis 10-gliedrigen cyclischen Ring bilden, mit gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus 0, S, NH oder N-Alkyl; und worin jede der vorgenannten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen unsubstituiert oder substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl oder Heteroaryloxy; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, mit der Maßgabe, dass Verbindungen der Formel I nicht 2'-4-4'-Tribromdiphenylamin-2-Carbonsäure oder Methylesto von 2'-4-4'-Tribromdiphenylamin-2-Carbonsäure, 2[(2,4-Dibromphenyl)amino]-5-brom-benzoësäure sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ CH₃ oder Halogen ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin Z COOR₇, Tetrazolyl oder ein Salz davon ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3 nämlich
 [4-Chlor-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-[4-iod-2-methyl-phenyl]-amin;
 (4-Iod-2-methyl-phenyl)-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]amin; und [4-Nitro-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-[4-iod-2-methyl-phenyl]-amin.

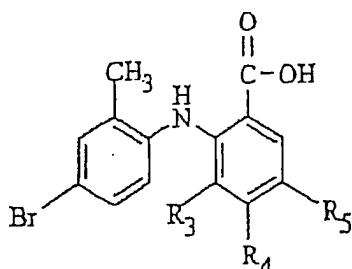
5. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel



6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R_3 Wasserstoff, Fluor oder Chlor ist, R_4 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Nitro ist und R_5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Nitro oder Methoxy ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6 nämlich
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methylphenylamino)benzoësäure;
 3,4,5-Trifluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 Natrium-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoate;
 5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure;
 4-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-4-nitro-benzoësäure;
 und 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure.

8. Verbindung nach Anspruch 3 mit der Formel



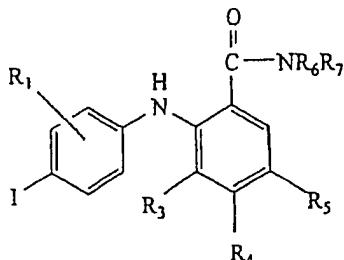
9. Verbindung nach Anspruch 8 worin R_3 Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist; R_4 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Nitro ist, R_5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Nitro oder Methoxy ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1 nämlich
 2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure;
 2-(2-Brom-4-iod-phenylamino)-5-nitro-benzoësäure;
 2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-benzoësäure;
 2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-5-nitro-benzoësäure;
 4-Amino-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-5-nitro-benzoësäure;
 2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-4-nitro-benzoësäure;
 2-(2,4-Diiod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure;
 2-(2-Brom-4-iod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure;
 4-Fluor-2-(2-fluor-4-iod-phenylamino)-benzoësäure;
 2-(2-Chlor-4-iod-phenylamino)-4-fluor-benzoësäure;
 5-Brom-2-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3,4-difluor-benzoësäure;
 5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;

2-(4-Iod-phenylamino)-5-methoxy-benzoësäure;
 5-Methyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure-N',N'-dimethyl-hydrazid; und 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure-hydrazid.

11. Verbindung nach Anspruch 2 worin Z CONR₆R₇ ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11 mit der Formel



worin R₁ CH₃ oder Halogen ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12 worin R₃ Wasserstoff, Chlor, oder Fluor ist; R₄ Wasserstoff, Chlor, Fluor, oder Nitro ist; und R₅ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Nitro oder Methoxy ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1 nämlich

5-Chlor-N-(2-hydroxyethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-benzamid;
 N-Ethyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-benzamid;
 5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid;
 5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-hydroxycarbonylmethyl-benzamid,
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-propyl-benzamid;
 5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 N,N-Diethyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 4-Fluor-N-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 N,N-Diethyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
 N-Butyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Chlor-N,N-diethyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N,N-dimethyl-benzamid;
 5-Brom-3,4-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
 3,4-Difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 3,4-Difluor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid;
 4-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Brom-N-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
 3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
 3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid;
 N-(3-Dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 N-Benzyl-4-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
 2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
 4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;
 3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;

4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-benzamid;
4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid;
3,4-Difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-N-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-difluor-benzamid;
4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid;
4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(3-hydroxy-propyl)-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-phenethyl-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-phenethyl-benzamid;
2-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-3,4-difluor-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Chlor-N-[3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-N-[3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-pyridin-4-yl-methyl-benzamid;
5-Brom-N-[3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(2-diethylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-phenyl]-methanon;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Brom-N-(2-diethylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-[2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl]-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-[2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl]-5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-[3-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-ethyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Chlor-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-[2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl]-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Brom-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;
N-[2-[Bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-rmorpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
5-Chlor-N-(3-diethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-benzamid;
N-(2-Diethylamino-ethyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-N-(3-dimethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-(3-Hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
5-Fluor-N-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-(3-Diethylamino-propyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-(3-Diethylamino-propyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;
1-[5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-1-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanon;
5-Brom-N-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamid;
1-[5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-1-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanon;
N-(3-Diethylamino-2-hydroxy-propyl)-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;

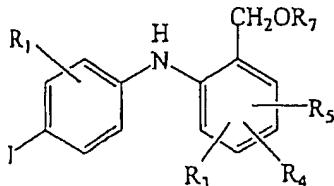
N-Cyclopropyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Benzyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Benzyl-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-ethyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-5-nitro-N-phenyl-benzamid;
5-Chlor-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
N-Allyl-5-f1uor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Benzyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
N-Allyl-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
5-Brom-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
N-Allyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
N-Allyl-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid;
N-Cyclopropyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
N-Benzyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
N-Cyclohexyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Allyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-5-nitro-benzamid;
5-Iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
N-Cyclohexyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid;
5-Brom-N-cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(3-methyl-benzyl)-benzamid;
N-Cyclohexyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
N-Benzyl-5-brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Benzyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-5-nitro-N-phenyl-benzamid;
5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Chlor-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Allyl-5-chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;
N-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
5-Fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-N-cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Cyclopropyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
N-Cyclopropyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid;
N-Allyl-5-fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Benzyl-5-iod-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
N-Allyl-5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-benzamid;
5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-methyl-N-phenyl-benzamid;

und

N-Allyl-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-benzamid.

15. Verbindung nach Anspruch 2, worin Z CH_2OR_7 ist

16. Verbindung nach Anspruch 15 mit der Formel



worin:

R_1 CH_3 oder Halogen ist.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin R_3 Wasserstoff, Chlor, oder Fluor ist; R_4 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Nitro ist; und R_5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Nitro oder Methoxy ist.

18. Verbindung nach Anspruch 17 nämlich

4-Fluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzylalkohol;
 [5-Chlor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-methanol;
 [2-(4-Iod-2-methyl-phenylamino)-5-nitro-phenyl]-methanol;
 und [5-Brom-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-phenyl]-methanol.

19. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Excipiens, Verdünnungsmittel oder Träger.

20. Formulierung nach Anspruch 19, umfassend eine Verbindung, worin Z COOH ist, oder ein Salz davon.

21. Formulierung nach Anspruch 19, umfassend eine Verbindung, worin Z CONR_6R_7 ist.

22. Formulierung nach Anspruch 19, umfassend eine Verbindung, worin Z CH_2OR_7 ist.

23. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Inhibierung von MEK-Enzymen in einem Säugetier.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an einer proliferativen Krankheit leidet.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die proliferative Krankheit Psoriasis, Restenose, eine Autoimmunerkrankung oder Atherosklerose ist.

26. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die proliferative Krankheit Krebs ist.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Schlaganfall leidet.

28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Herzversagen leidet.

29. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Hepatomegalie leidet.

30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Cardiomegalie leidet.

31. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Diabetes leidet.

32. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Alzheimer leidet.
33. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an Krebs leidet.
34. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an cystischer Fibrose leidet.
35. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Säugetiers, das an viraler Erkrankung leidet.

36. Verbindung nämlich
2,3,5-Trifluor-4-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
2,3,5-Trifluor-6-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzoësäuremethylesterdihydrofluoridsalz;
5-Brom-3,4-difluor-2-(4-iod-2-methyl-phenylamino)-N-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid; und
2,4-Bis-(2-chlor-4-iod-phenylamino)-3-fluor-5-nitro-benzoësäure;
4-Fluor-2-(3-fluor-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
4-Fluor-2-(3-chlor-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
4-Fluor-2-(2,3-dimethyl-4-iod-2-methyl-phenylamino)-benzoësäure;
4-Methoxy-N-(4-methoxy-phenyl)-3-nitro-benzamid.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen