



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76425 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 259/00

C07D 261/02 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 317/18 (2006.01)

C07D 319/00

A61K 31/165

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) КИСНЕВМІСНІ ЕСТЕРИ 4-ЙОДФЕНІЛАМІНОБЕНЗГІДРОКСАМОВИХ КИСЛОТ, КРИСТАЛІЧНА ФОРМА (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

1

2

(21) 2003021455

(22) 12.07.2001

(24) 15.08.2006

(86) PCT/US01/22331, 12.07.2001

(31) 60/219,372

(32) 19.07.2000

(33) US

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Баррет Стівен Дуглас, US, Біверсі Кетлін, US, Кауфман Майкл, US, Текл Хейл, US, Вармус Джозеф Скотт, US, Чен Майкл Хуай, US

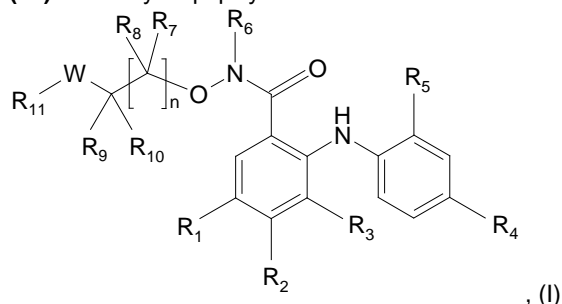
(73) УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ, US

(56) WO 9901426 A, 14.01.1999

WO 9837881 A, 03.09.1998

WO 0040237 A, 13.07.2000

(57) 1. Сполука формули



, (I)

в якій

R<sub>1</sub> є воднем, галогеном або нітро;R<sub>2</sub> є воднем або фтором;R<sub>3</sub> є воднем або фтором;R<sub>4</sub> є воднем, йодом, бромом, хлором або фтором;R<sub>5</sub> є воднем, галогеном, гідрокси, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>1-8</sub> алкокси, трифторметилом або ціано;  
n є 1 - 5;R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> є, незалежно, воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>3-8</sub> циклоалкілом, гідрокси, C<sub>1-8</sub> алкокси, пергалол(C<sub>1-3</sub>)алкілом, гідроксі(C<sub>1-8</sub>)алкілом, (C<sub>1-5</sub>)алкокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, [(C<sub>1-4</sub>)алкіл]<sub>2</sub>амінометилом, (C<sub>2-7</sub>)гетероцикл(C<sub>1-5</sub>)алкілом або арилокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, або можуть незалежно бути з'єднані зутворенням 3-10-членного кільця, що необов'язково містить додаткові гетероатоми, які вибирають з групи, що містить O, S, NH і N-алкіл, де R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> незалежно вибирають для випадків коли n > 1;Ra і Rb є, незалежно, воднем або C<sub>1-4</sub> алкілом;

W є O або NRa;

R<sub>11</sub> є воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>3-8</sub> циклоалкілом, гідроксі(C<sub>1-8</sub>)алкілом, (C<sub>1-5</sub>)алкокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, фенілом, C<sub>2-7</sub> гетероарилом, (C<sub>1-8</sub>)алкілкарбонілом, (феніл)карбонілом, (феніл)(C<sub>1-3</sub> алкіл)карбонілом або трифтор(C<sub>1-6</sub>)алкілом;де згадані вище алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероарил і феніл можуть, необов'язково, бути заміщені 1 - 5 замісниками, що незалежно вибирають з групи яка містить гідрокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно, галоген, ціано, (C<sub>1-3</sub>)алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> і SO<sub>2</sub>NRaRb;і їх фармацевтично прийнятні солі; при умові, що коли R<sub>11</sub> є фенілом і n є 1, W не може бути O;

і крім того, при умові, що виключені наступні сполуки

5-бром-N-(2-діетиламіноетокси)-3,4-дифтор-(4-

йод-2-метилфеніламіно)бензамід;

5-бром-N-(2-диметиламінопропокси)-3,4-дифтор-2-

(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід або

5-бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2-диметиламіноетокси)-3,4-дифторбензамід.

2. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>1</sub> є воднем або галогеном.

3. Сполука згідно з пунктом 2, в якій галоген є фтором, бромом або хлором.

4. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>2</sub> є фтором.5. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>3</sub> є фтором.6. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>4</sub> є йодом.7. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>5</sub> є фтором, хлором або метилом.

8. Сполука згідно з пунктом 1, в якій n є 1 або 2.

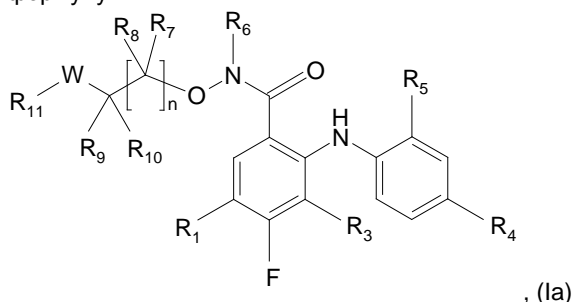
9. Сполука згідно з пунктом 1, в якій R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> і R<sub>11</sub> є воднем.

(13) C2

(11) 76425

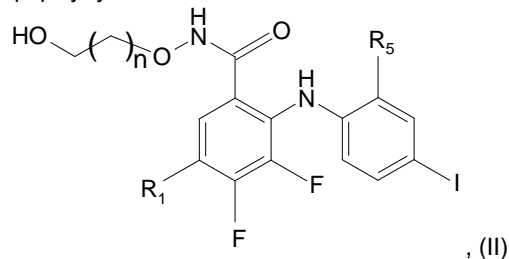
(19) UA

10. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  є воднем.  
 11. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  і  $R_{11}$  є воднем.  
 12. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $W$  є киснем.  
 13. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $W$  є  $\text{NRa}$  і  $\text{Ra}$  є воднем.  
 14. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $R_{11}$  є метилом або фенілом.  
 15. Сполука згідно з пунктом 1, де сполука має формулу



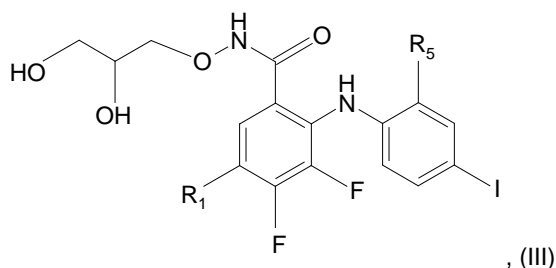
$R_1$  є воднем або галогеном;  
 $R_5$  є фтором, хлором або метилом; і  
 $n$  є 1 або 2.

16. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_1$  є воднем.  
 17. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_3$  є воднем.  
 18. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_3$  є фтором.  
 19. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_4$  є йодом.  
 20. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_5$  є фтором, хлором, або метилом.  
 21. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $n$  є 1 або 2.  
 22. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  і  $R_{11}$  є воднями.  
 23. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  є воднями.  
 24. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  і  $R_{11}$  є воднями.  
 25. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $W$  є киснем.  
 26. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $W$  є  $\text{NRa}$  і  $\text{Ra}$  є воднем.  
 27. Сполука згідно з пунктом 15, в якій  $R_{11}$  є метилом або фенілом.  
 28. Сполука згідно з пунктом 15, де сполука має формулу



в якій  
 $R_1$  є воднем або галогеном;  
 $R_5$  є фтором, хлором або метил; і  
 $n$  є 1 або 2.

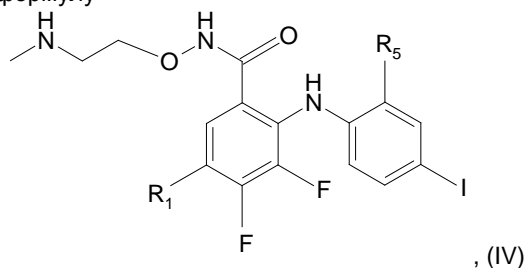
29. Сполука згідно з пунктом 1, де сполука має формулу



в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і  
 $R_5$  є фтором, хлором або метилом.

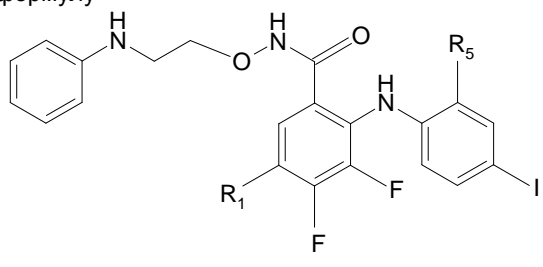
30. Сполука згідно з пунктом 1, де сполука має формулу



в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і  
 $R_5$  є фтором, хлором або метилом.

31. Сполука згідно з пунктом 1, де сполука має формулу



в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і  
 $R_5$  є фтором, хлором або метилом.

32. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій.

33. Спосіб лікування проліферативного захворювання, псоріазу, раку, остеоартриту, ревматоїдного артриту, серцевої недостатності, хронічного болю, невропатичного болю у пацієнта, який цього потребує, що полягає у введенні терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктом 1.

34. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому проліферативне захворювання вибирають з групи, яка включає рак, рестеноз, псоріаз і атеросклероз.

35. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому рак є МЕК-залежним.

36. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому рак є раком мозку, грудей, легені, яєчників, підшлункової залози, простати, нирки або колоректальний рак.

37. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікування раку полягає у введенні терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктом 1 в комбінації з радіаційною терапією.

38. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікування раку полягає у введенні терапевтично ефективної кількості

кості сполуки згідно з пунктом 1 в комбінації з, принаймні, одним хіміотерапевтичним агентом.

39. Спосіб згідно з пунктом 38, в якому хіміотерапевтичним агентом є інгібітор мітозу.

40. Спосіб згідно з пунктом 39, в якому інгібітор мітозу вибирають з групи, яка містить паклітаксель, доцетаксель, вінкристин, вінбластин, вінорелбін і вінфлунін.

41. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому хронічний біль вибирають з групи, яка містить невропатичний біль, ідіопатичний біль і біль обумовлений хронічним алкоголізмом, дефіцитом вітамінів, уремією і гіпотеріозом.

42. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому хронічний біль викликаний запаленням.

43. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому хронічний біль викликаний артритом.

44. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому хронічний біль викликаний постопераційним болем.

45. Спосіб згідно з пунктом 33, в якому невропатичний біль викликаний станом, що вибирають з групи, і містить запалення, постопераційний біль, біль кінцівки, що відсутня, опіковий біль, подагра, тригемінальна невралгія, гострий герпетичний і постгерпетичний біль, каузалгія, діабетична невропатія, авульсія сплетіння, неврома, васкуліт, вірусна інфекція, ушкодження внаслідок удару або надавлення, ушкодження тканини, ампутація кінцівки, постопераційний біль, артритний біль і ушкодження нерву між периферійною нервовою системою і центральною нервовою системою.

46. Кристалічна Форма I N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 7,1, 19,2, або 32,1.

47. Кристалічна Форма I N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 46, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 7,1, 19,2, і 32,1.

48. Кристалічна Форма I N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 46, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 7,1, 14,1, 15,3, 15,8, 16,9, 18,1, 19,2, 20,3, 21,4, 22,3, 23,4, 24,5, 25,5, 26,2, 26,8, 27,8, 28,3, 29,5, 32,1, 33,2, 33,6, 40,0, 42,9 і 44,1.

49. Кристалічна Форма I N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 46, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 7,078, 14,123, 15,280, 15,836, 16,880, 18,082, 19,162, 20,279, 21,360, 22,325, 23,400, 24,522, 25,480,

26,159, 26,801, 27,842, 28,280, 29,475, 32,118, 33,248, 33,645, 40,008, 42,885 і 44,095.

50. Кристалічна Форма II N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 11,6, 12,6 або 24,9.

51. Кристалічна Форма II N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 50, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 11,6, 12,6 і 24,9.

52. Кристалічна Форма II N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 50, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 11,6, 12,6, 15,6, 17,3, 17,9, 20,3, 21,1, 22,1, 24,9, 25,9, 26,7, 27,8, 30,1, 30,9, 33,8, 35,4, 38,2, 39,3, 40,8, 41,6, 43,6 і 47,0.

53. Кристалічна Форма II N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 50, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 11,582, 12,598, 15,622, 17,302, 17,886, 20,345, 21,140, 22,137, 24,855, 25,885, 26,699, 27,842, 30,059, 30,948, 33,799, 35,399, 38,242, 39,282, 40,755, 41,641, 43,570 і 46,958.

54. Кристалічна Форма I N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 10,6, 13,7, 19,0 або 23,7.

55. Кристалічна Форма I N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 54, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 10,6, 13,7, 19,0 і 23,7.

56. Кристалічна Форма I N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 54, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  : 10,6, 13,7, 14,6, 17,3, 18,0, 18,2, 98,0, 19,3, 20,1, 21,0, 21,9, 22,4, 23,7, 24,0, 24,9, 26,3, 27,6, 28,0, 30,1, 32,1, 32,3, 32,9, 35,8 і 37,7.

57. Кристалічна Форма I N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 54, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських про-

менів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 10,560, 13,720, 14,619, 17,258, 17,958, 18,219, 18,998, 19,258, 20,142, 21,002, 21,940, 22,360, 23,680, 24,043, 24,919, 26,278, 27,603, 28,024, 30,100, 32,142, 32,298, 32,938, 35,841 і 37,660.

58. Кристалічна Форма II N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 58, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,5 або 19,6.

59. Кристалічна Форма II N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 58, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,5 і 19,6.

60. Кристалічна Форма II N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 58, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,5, 10,7, 16,5, 19,6, 22,0, 22,5, 23,6, 24,1, 25,0, 26,2, 27,6, 29,1, 30,5, 31,7, 33,3 і 3139,0.

61. Кристалічна Форма II N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 58, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,482, 10,721, 16,478, 19,563, 22,019, 22,478, 23,621, 24,100, 24,959, 26,181, 27,621, 29,081, 30,476, 31,698, 33,263 і 39,020.

62. Кристалічна Форма I N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 10,5, 13,7, 19,0 або 23,6.

63. Кристалічна Форма I N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 62, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 10,5, 13,7, 19,0 і 23,6.

64. Кристалічна Форма I N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 62, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 10,548, 13,703, 17,887, 18,958, 20,122, 21,950, 22,321, 23,640, 24,803, 26,244, 27,570, 28,000, 29,566, 32,234, 32,769, 35,804, 37,641, 41,402, 41,956 і 44,600.

65. Кристалічна Форма I N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 62, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 10,548, 13,703, 17,887, 18,958, 20,122, 21,950, 22,321, 23,640, 24,803, 26,244, 27,570, 28,000, 29,566, 32,234, 32,769, 35,804, 37,641, 41,402, 41,956 і 44,600.

66. Кристалічна Форма II N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,6 або 19,6.

67. Кристалічна Форма II N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 66, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку принаймні одне з наступних  $2\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,6 і 19,6.

68. Кристалічна Форма II N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 66, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,6, 10,7, 16,5, 19,6, 20,9, 22,0, 23,7, 24,2, 25,0, 26,2, 27,7, 28,0, 29,1, 31,7, 32,8, 33,3, 34,1, 42,0 і 42,3.

69. Кристалічна Форма II N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду за пунктом 66, що має на дифрактограмі дифракції рентгенівських променів на порошку наступні  $2\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ : 5,550, 10,763, 16,485, 19,636, 20,922, 22,043, 23,683, 24,153, 24,996, 26,236, 27,680, 28,037, 29,120, 31,718, 32,794, 33,314, 34,085, 41,999 і 42,278.

70. Сполука за пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить

5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксіетокси)бензамід;  
N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метиламіноетокси)бензамід; гідрохлорид;  
N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;

2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід;  
5-бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропокси)бензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(4-гідроксибутоксид)бензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
5-хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-N-(3,4-дигідроксибутоксид)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутоксид)-3,4-дифторбензамід;  
N-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ілметоксид)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-бром-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
N-(2,3-дигідроксипропокси)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4,5-трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
2-(4-бром-2-фторфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
N-(2,2-диметил-1,3-діоксидан-5-ілокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксид-1-гідроксидметилетоксид)бензамід;  
5-хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксид-1-гідроксидметилетоксид)бензамід;  
N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
5-хлор-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
5-хлор-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;  
2-(4-бром-2-фторфеніламіно)-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;  
2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
5-хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
5-бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксидетоксид)бензамід;  
5-бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксид-1,1-диметилетоксид)бензамід;



[illegible]

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 5-хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 4,5-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;  
 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід;  
 3,4,5-трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;  
 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід;  
 5-хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 5-бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-[2-(2-метоксіетокси)етокси]бензамід;  
 3,4,5-трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід;  
 2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід;  
 2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 4,5-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 3,4,5-трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;

5-бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 4,5-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід;  
 2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід;  
 5-хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід;  
 2-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід;  
 2-(4-хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід;  
 3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 5-бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 5-бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-феніламіноетокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід;  
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((R)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід;  
 (S)-5-хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід;  
 (R)-5-хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід;  
 (S)-5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-1-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід;  
 (R)-5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід і  
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метиламінопропокси)бензамід.  
 72. N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід.  
 73. Сполука згідно з пунктом 29, в якій R<sub>1</sub> є воднем і R<sub>5</sub> є фтором.  
 74. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з пунктом 29 і фармацевтично прийнятний носій.  
 75. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з пунктом 72 і фармацевтично прийнятний носій.

Представлений винахід стосується окислених естерів 4-йодфеніламінобензгідроксимої кисло-

ти, фармацевтичних композицій і способів їх використання. Представлений винахід також стосується



ся кристалічних форм окислених естерів 4-йодфеніламінобензгідроксамової кислоти, фармацевтичних композицій і способів їх використання.

Ферменти MAPK/ERK кіназа ("MEK") є кіназами двоїстої специфічності, що втягнуті в, наприклад, імунomodулювання, запальні і проліферативні захворювання, такі як рак і рестеноз.

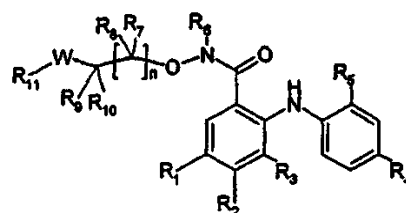
Проліферативні захворювання є наслідком порушень у внутрішньоклітинній сигнальній системі або порушень механізму передачі сигналу деякими протеїнами. Порушеннями є зміна внутрішньої активності або клітинної концентрації одного або більшої кількості сигнальних протеїнів в сигнальному каскаді. Клітина може продукувати фактор росту, що зв'язується з її рецепторами, наслідком чого є аутокринна петля, яка безперервно стимулює проліферацію. Мутації або надмірна експресія внутрішньоклітинних сигнальних протеїнів може приводити до фальшивих мітогенних сигналів в межах клітини. Деякі з найбільш часто зустрічаємих мутацій відбуваються в генах, що кодують протеїн відомий як Ras, G-протеїн, що активується, коли зв'язується з GTP, і інактивується, коли зв'язується з GDP. Згадані вище рецептори гормону росту і багато інших мітогенних рецепторів, коли активуються, викликають Ras конвертування з GDP-зв'язаного стану у GTP-зв'язаний стан. Цей сигнал є абсолютно необхідною умовою для проліферації в більшості типів клітин. Порушення в цій сигнальній системі, особливо в деактивації Ras-GTP комплексу, є звичайними при раку, і призводять до сигнального каскаду нижче Ras хронічно активованого.

Активування Ras призводить по черзі до активування каскаду серин/треонін кіназ. Одна з груп кіназ відома, як необхідна для активування Ras-GTP для власного активування Raf родини. Вони у свою чергу активують MEK (наприклад, MEK<sub>1</sub> і MEK<sub>2</sub>), які потім активують MAP-кіназу, ERK (ERK<sub>1</sub> і ERK<sub>2</sub>). Активування MAP-кінази мітогенами проявляється у суттєвій проліферації; нерегульоване активування цих кіназ є достатнім для індукування клітинних перетворень. Блокування спадаючого Ras сигналу, наприклад, шляхом використання негативного домінанту Raf-1 протеїну, може повністю інгібувати мітогенез, або індукування рецепторів на поверхні клітин або онкогенних Ras мутантів. Хоча Ras не є самостійною протеїнкіназою, він приймає участь в активуванні Raf і інших кіназ, найбільш імовірно шляхом фосфорилування. Після активування, Raf і інші кінази фосфорильовані MEK по двох сусідніх серинових залишках, S<sup>218</sup> і S<sup>222</sup> у випадку MEK-1, які є необхідною умовою для активування MEK як кінази. MEK у свою чергу фосфорилує MAP кіназу по обох тирозинах, Y<sup>185</sup>, і треоніновому залишку, T<sup>185</sup>, відокремлюючи одну амінокислоту. Це дифосфорильовання підвищує активність MAP кінази, принаймні, в 100-разів. Активована MAP кіназа може каталізувати фосфорилування великої кількості протеїнів, включаючи декілька транскрипційних факторів і інших кіназ. Багато з цих фосфорильованих MAP кіназ є мітогенетично активуючими для цільового протеїну, такого як кіназа, фактор транскрипції або інші клітинні протеїни. На додаток до Raf-1 і MEK, інші кінази активують MEK, і MEK самостійно сигналізує

про інтегрування кінази. Широко розповсюджена думка, що MEK є високо специфічним для фосфорилування MAP кінази. Фактично, не сьогоднішній день не був показано жоден субстрат для MEK іншого ніж MAP-кінази, ERK, і MEK не фосфорилує пептиди на основі фосфорилуючої послідовності MAP-кінази, або навіть фосфорилує денатуровану MAP-кіназу. MEK також проявляє сильну асоціацію до MAP кінази перед його фосфорилуванням, і було запропоновано, що фосфорилування MAP-кінази MEK може потребувати попередньої сильної взаємодії між двома протеїнами. Обидві ці вимоги і незвична специфічність MEK натякають на те, що він можуть існувати достатні відмінності у його механізмі дії на інші протеїни кіназ, що селективно інгібують MEK, що як було встановлено, можливо діють через аллостеричні механізми скоріше ніж через звичайну блокаду сайту АТФ зв'язування.

Було встановлено, що сполуки представлено-го винаходу є інгібіторами MEK і є корисними при лікуванні різних проліферативних хворобливих станів, таких як стани, що залежать від гіперактивності MEK, також як і захворювання, що модулюються MEK каскадом.

Представлений винахід забезпечує сполуки формули



в якій

R<sub>1</sub> є воднем, галогеном або нітро;

R<sub>2</sub> є воднем або фтором;

R<sub>3</sub> є воднем або фтором;

R<sub>4</sub> є воднем, йодом, бромом, хлором або фтором;

R<sub>5</sub> є воднем, галогеном, гідрокси, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>1-8</sub> алкокси, трифторметилом або ціано;

n є 1-5;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> є, незалежно, воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>3-8</sub> циклоалкілом, гідрокси, C<sub>1-8</sub> алкокси, пергалол(C<sub>1-3</sub>)алкілом, гідрокси(C<sub>1-8</sub>)алкілом, (C<sub>1-5</sub>)алкокси(C<sub>1-8</sub>)алкілом, [(C<sub>1-4</sub>)алкіл]<sub>2</sub>амінометилом, (C<sub>2-7</sub>)гетероцикл(C<sub>1-5</sub>)алкілом або арилокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, або можуть незалежно бути з'єднані з утворенням 3-10 членного кільця, що необов'язково містить додаткові гетероатоми, які вибирають з групи, що містить O, S, NH і N-алкіл, де R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> вибирають незалежно для випадків коли n>1;

Ra і Rb є, незалежно, воднем або C<sub>1-4</sub> алкілом;

W є O або NRa;

R<sub>11</sub> є воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>3-8</sub> циклоалкілом, гідрокси(C<sub>1-8</sub>)алкілом, (C<sub>1-5</sub>)алкокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, фенілом, C<sub>2-7</sub> гетероарил, (C<sub>1-8</sub>)алкілкарбонілом, (феніл)карбонілом, (феніл)(C<sub>1-3</sub> алкіл)карбонілом або трифтор(C<sub>1-6</sub>)алкілом;

де згадані вище алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероарил і феніл можуть, необов'язково, бути заміщені 1-5 замісниками, що незалежно вибирають

з групи яка містить гідрокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно, галоген, ціано,  $(C_{1-3})$ алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> і SO<sub>2</sub>NRaRb;

і їх фармацевтично прийнятні солі,  $(C_{1-6})$  амідів і  $(C_{1-6})$  естери; при умові, що коли Rn є фенілом і n є 1, W не може бути O;

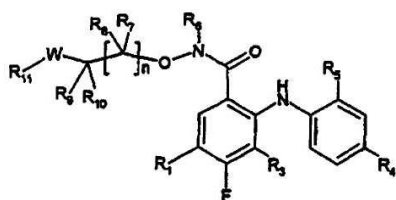
і крім того, при умові, виключені наступні сполуки

5-Бром-N-(2-діетиламіно-етокси)-3,4-дифтор-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;

5-Бром-N-(2-диметиламіно-пропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід; або

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2-диметиламіноетокси)-3,4-дифторбензамід.

Представлений винахід також забезпечує сполуки формули



Ia

в якій

R<sub>1</sub> є воднем або галогеном;

R<sub>3</sub> є воднем або фтором;

R<sub>4</sub> є воднем, йодом, бромом, хлором або фтором;

R<sub>5</sub> є воднем, галогеном або C<sub>1-8</sub> алкілом; n є 1-5;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> є, незалежно, воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, гідрокси, C<sub>1-8</sub> алкокси, пергалол(C<sub>1-3</sub>)алкілом, (C<sub>2-7</sub>)гетероцикл(C<sub>1-5</sub>)алкілом або арилокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, або можуть незалежно бути з'єднані з утворенням 3-10 членного кільця, що необов'язково містить додаткові гетероатоми, які вибирають з групи, що містить O, S, NH і N-алкіл, де R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> вибирають незалежно для випадків коли n>1;

Ra і Rb є, незалежно, воднем або C<sub>1-4</sub> алкілом; W є O або NRa;

R<sub>11</sub> є воднем, C<sub>1-8</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, (C<sub>1-5</sub>)алкокси(C<sub>1-5</sub>)алкілом, фенілом, (C<sub>1-8</sub>)алкілкарбонілом або трифтор(C<sub>1-6</sub>)алкілом;

де згадані вище алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероарил і феніл можуть, необов'язково, бути заміщені 1-5 замісниками, що незалежно вибирають з групи яка містить гідрокси, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно, галоген, ціано,  $(C_{1-3})$ алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> і SO<sub>2</sub>NRaRb;

і їх фармацевтично прийнятні солі,  $(C_{1-6})$  амідів і  $(C_{1-6})$  естери;

при умові, що коли Rn є фенілом і n є 1, W не може бути O;

і крім того, при умові, виключені наступні сполуки

5-Бром-N-(2-діетиламіноетокси)-3,4-дифтор-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід;

5-Бром-N-(2-диметиламінопропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід; або

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2-диметиламіноетокси)-3,4-дифторбензамід.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або Ia і фармацевтично прийнятний носій.

Крім того, винахід забезпечує спосіб лікування проліферативного захворювання у пацієнта, що цього потребує, який полягає у призначенні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або Ia.

Винахід також забезпечує використання сполуки формули I або Ia для виготовлення медикаменту для лікування проліферативного захворювання.

Крім того, винахід забезпечує способи лікування раку, рестенозу, псоріазу, аутоімунного захворювання, атеросклерозу, остеоартриту, ревматоїдного артрити, серцевої недостатності, хронічного болю і невропатичного болю у пацієнта, що цього потребує, який полягає у призначенні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або Ia.

Винахід також забезпечує використання сполуки формули I або Ia для виготовлення медикаменту для лікування раку, рестенозу, псоріазу, аутоімунного захворювання, атеросклерозу, остеоартриту, ревматоїдного артрити, серцевої недостатності, хронічного болю і невропатичного болю.

Крім того, винахід забезпечує спосіб лікування раку у пацієнта, що цього потребує, який полягає у призначенні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або Ia в комбінації з рентгенотерапією або, принаймні, одним хіміотерапевтичним агентом.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2θ значень, виміряних з використанням випромінювання CuK<sub>α</sub>: 7,1, 19,2 або 32,1.

Представлений винахід також забезпечує кристалічну Форму I N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2θ значення, виміряні з використанням випромінювання CuK<sub>α</sub>: 7,1, 19,2, і 32,1.

Додатково, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2θ значення, виміряні з використанням випромінювання CuK<sub>α</sub>: 7,1, 14,1, 15,3, 15,8, 16,9, 18,1, 19,2, 20,3, 21,4, 22,3, 23,4, 24,5, 25,5, 26,2, 26,8, 27,8, 28,3, 29,5, 32,1, 33,2, 33,6, 40,0, 42,9 і 44,1.

Також представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2θ значень, виміряних з використанням випромінювання CuK<sub>α</sub>: 11,6, 12,6 або 24,9.

Представлений винахід також забезпечує кристалічну Форму II N-[(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 11,6, 12,6 і 24,9.

Додатково, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-[(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 11,6, 12,6, 15,6, 17,3, 17,9, 20,3, 21,1, 22,1, 24,9, 25,9, 26,7, 27,8, 30,1, 30,9, 33,8, 35,4, 38,2, 39,3, 40,8, 41,6, 43,6 і 47,0.

Додатково, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,6, 13,7, 19,0 або 23,7.

Крім того, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,6, 13,7, 19,0 і 23,7.

Також представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,6, 13,7, 14,6, 17,3, 18,0, 18,2, 98,0, 19,3, 20,1, 21,0, 21,9, 22,4, 23,7, 24,0, 24,9, 26,3, 27,6, 28,0, 30,1, 32,1, 32,3, 32,9, 35,8 і 37,7. Більш того, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,5 або 19,6.

Представлений винахід також забезпечує кристалічну Форму II N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,5 і 19,6.

Додатково, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,5, 10,7, 16,5, 19,6, 22,0, 22,5, 23,6, 24,1, 25,0, 26,2, 27,6, 29,1, 30,5, 31,7, 33,3, і 39,0.

Крім того, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(S)-2,3-

Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,5, 13,7, 19,0, або 23,6.

Також представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,5, 13,7, 19,0 і 23,6.

Більш того, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 10,548, 13,703, 17,887, 18,958, 20,122, 21,950, 22,321, 23,640, 24,803, 26,244, 27,570, 28,000, 29,566, 32,234, 32,769, 35,804, 37,641, 41,402, 41,956 і 44,600.

Представлений винахід також забезпечує кристалічну Форму II N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,6 або 19,6.

Додатково, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, принаймні, одне з наступних 2 $\theta$  значень, виміряних з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,6 і 19,6.

Крім того, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму II N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду, що має на дифрактограмі, дифракції рентгенівських променів на порошку, наступні 2 $\theta$  значення, виміряні з використанням випромінювання  $\text{CuK}_\alpha$ : 5,6, 10,7, 16,5, 19,6, 20,9, 22,0, 23,7, 24,2, 25,0, 26,2, 27,7, 28,0, 29,1, 31,7, 32,8, 33,3, 34,1, 42,0 і 42,3.

Винахід в подальшому описується наступними необмежуваними прикладами, які супроводжуються фігурами 1-6, короткий опис яких приведений нижче.

Фіг.1

Дифрактограма Форми I N-[(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь=0 до максимуму інтенсивності, приблизно 350 імпульсів в секунду (івс))

Фіг.2

Дифрактограма Форми II N-[(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь=0 до максимуму інтенсивності приблизно 1200 івс)

Фіг.3

Дифрактограма Форми I N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-

йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь=0 до максимуму інтенсивності приблизно 600 івс).

Фіг.4

Дифрактограма Форми II N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь=0 до максимуму інтенсивності приблизно 1250 івс).

Фіг.5

Дифрактограма Форми I N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь=0 до максимуму інтенсивності приблизно 2600 івс).

Фіг.6

Дифрактограма Форми II N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду ( $\gamma$ -вісь - 0 до максимуму інтенсивності приблизно 700 івс).

Значення деяких термінів визначається нижче і їх значення є схожими по всьому опису.

Терміни "галоген" або "гало" в представлено-му винаході стосується атомів фтору, броду, хло-ру і йоду.

Алкільними групами, такими як "C<sub>1-8</sub> алкіл", є аліфатичні ланцюги (тобто, вуглеводневі радика-ли, що містять атоми вуглецю і водню) з вільною валентністю. Зрозуміли, що алкільні групи можуть мати розгалужену або нерозгалужену структуру. Прикладами є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бу-тил, н-бутил, ізобутил, т-бутил, пентил, ізопентил, 2,3-диметилпропіл, гексил, 2,3-диметилгексил, 1,1-диметилпентил, гептил, октил і їм подібні. Термін "C<sub>1-8</sub> алкіл" включає в себе визначення термінів "C<sub>1-6</sub> алкіл", "C<sub>1-5</sub> алкіл", "C<sub>1-4</sub> алкіл" і "C<sub>1-3</sub> алкіл".

Алкільні групи, можуть бути заміщені 1, 2, 3 або більшою кількістю замісників, які незалежно вибирають з галогену (фтор, хлор, бром або йод), ціано, гідрокси, аміно, алкокси, алкіламіно, діалкі-ламіно, циклоалкіл, арилу, арилокси, арилалкіло-кси, гетероциклічного радикалу і (гетероцикл)окси. Особливими прикладами є фторметил, гідроксиет-ил, 2,3-дигідроксиетил, (2- або 3-фураніл)метил, циклопропілметил, бензилоксиетил, (3-піридиніл)метил, (2- або 3-фураніл)метил, (2-тієніл)етил, гідроксипропіл, аміноциклогексил, 2-диметиламінобутил, метоксиметил, N-піридинілетил, діетиламіноетил і циклобутилме-тил.

Термін "алкокси" як тут використовується сто-сується нерозгалуженого або розгалуженого алкі-льного ланцюга приєднаного до атому кисню. Те-рмін "C<sub>1-8</sub> алкокси" як тут використовується стосується нерозгалуженого або розгалуженого алкільного ланцюга, що має від одного до восьми атомів вуглецю приєднаних до атому кисню. Типо-вими C<sub>1-8</sub> алкокси групами є метокси, етокси, про-покси, ізопропокси, бутокси, т-бутокси, пентокси і їм подібні. Термін "C<sub>1-8</sub> алкокси" включає в себе визначення термінів "C<sub>1-6</sub> алкокси" і "C<sub>1-4</sub> алкокси".

Алкенільні групи є аналогами алкільних груп, але мають, принаймні, один подвійний зв'язок (два сусідні sp<sup>2</sup> атоми вуглецю). В залежності від роз-ташування подвійного зв'язку і замісників, геомет-рія подвійного зв'язку може бути або ентгенер (E), або цузамен (Z), цис або транс. Аналогічно, алкіні-ліні групи мають, принаймні, один потрійний зв'я-зок (два сусідні sp атоми вуглецю). Ненасичені

алкенільні або алкінільні групи можуть мати один або більшу кількість подвійних або потрійних зв'яз-ків, відповідно, або їх суміш, подібно алкільні гру-пи, ненасичені групи можуть бути нерозгалужени-ми або розгалуженими, і вони можуть бути заміщені як описано вище для алкільних груп і в описі прикладів. Прикладами алкенілів, алкінілів і заміщених форм є цис-2-бутеніл, транс-2-бутеніл, 3-бутиніл, 3-феніл-2-пропініл, 3-(2'-фторфеніл)-2-пропініл, 3-метил(5-феніл)-4-пентиніл, 2-гідрокси-2-пропініл, 2-метил-2-пропініл, 2-пропеніл, 4-гідрокси-3-бутиніл, 3-(3-фторфеніл)-2-пропініл, і 2-метил-2-пропеніл. У формулі I, термін "алкеніл" включає C<sub>2-6</sub> алкеніл або C<sub>2-4</sub> алкеніл.

Термін циклоалкіл, такий як C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, стосується насиченої вуглеводневої структури, що містить 3-10 атомів. Звичайними C<sub>3-10</sub> циклоалкі-льними групами є циклопропіл, циклобутил, цик-лопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і їм подібні. Термін "арил" означає незаміщену кар-боциклічну групу, що має одне кільце (наприклад, феніл), декілька кілець (наприклад, біфеніл), або декілька конденсованих кілець, в яких, принаймні, одне кільце є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил, антрил або фенант-рил). Арильні групи можуть бути, необов'язково, заміщені 1-5 замісниками, що незалежно вибира-ють з групи, яка містить гідрокси, аміно, моноалкі-ламіно, діалкіламіно, галоген, ціано, (C<sub>1-3</sub>)алкокси, COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> і SO<sub>2</sub>NRaRb, де Ra і Rb є, незалежно, воднем або C<sub>1-4</sub> алкілом.

Термін "арилокси", як тут використовується, стосується арильної групи приєднаної до атому кисню.

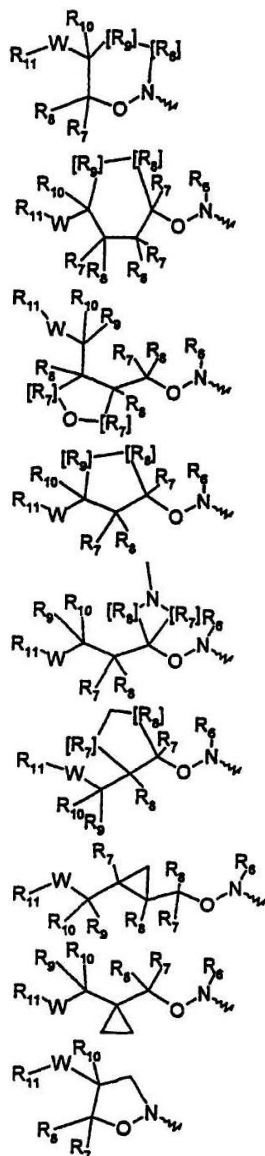
Як тут використовується, терміни "гетероцикл", "C<sub>2-7</sub> гетероцикл", "C<sub>2-9</sub> гетероцикл", або "C<sub>2-7</sub> гете-роарил" в представлено-му винаході стосується стабільного 5-, 6- або 7-членного моноциклічного або 7--10-членного біциклічного гетероциклу, які є насиченими або ненасиченими, і містять атоми вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що містить азот, кисень або сірку. Гетероциклічне кільце може бути приєднане по будь-якому гетероатому або атому вуглецю даючи стабільну структуру.

Гетероциклами, які включають, але не обме-жуються гетероарилами, є: фурил, (ізо)оксазоліл, ізоксазоліл, тіофеніл, тіазоліл, піроліл, імідазоліл, 1,3,4-триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолил і їх неароматичні аналоги. Наступними прикладами гетероциклів є тієніл, пі-перидиніл, хіноліл, ізотіазоліл, піперидиніл, мор-фолініл, піперазиніл, тетрагідрофурил, тетрагідро-піроліл, піролідиніл, октагідроіндолил, октагідробензотіофураніл, октагідробензофураніл, (ізо)хінолініл, нафтиридиніл, бензімідазоліл і бен-зоксазоліл.

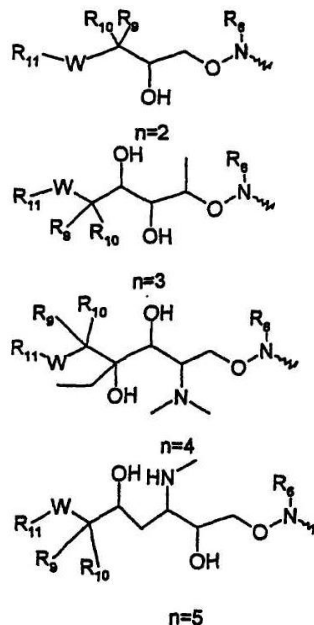
Більш загальними формами заміщених вугле-водневих радикалів є гідроксиалкіл, гідроксиалкен-іл, гідроксиалкініл, гідроксициклоалкіл, гідроксиар-ил, і відповідні форми для префіксів аміно-, гало-(наприклад, фтор-, хлор-, або бром-), нітро-, алкіл-, феніл-, циклоалкіл- і так далі, або комбінації за-місників. Згідно з формулою (I), відповідно, замі-щеними алкілами є, але не обмежується, гідрокси-

алкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, нітроалкіл, галоалкіл, ціаноалкіл, алкілалкіл (розгалужені алкіли, такі як метилпентил), (циклоалкіл)алкіл, феніл алкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, арилалкіл, арилоксиалкіл, арилалкілоксиалкіл, (гетероцикл)алкіл і (гетероцикл)оксиалкіл. Формула I, таким чином включає гідроксиалкіл, гідроксиалкеніл, гідроксиалкініл, гідроксициклоалкіл, гідроксиарил, аміноалкіл, аміноалкеніл, аміноалкініл, аміноциклоалкіл, аміноарил, алкілалкеніл, (алкіларил)алкіл, (галоарил)алкіл, (гідроксиарил)алкініл і такі далі.  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  є гідрокси( $C_{1-8}$ )алкілом, ( $C_{1-5}$ )алкокси( $C_{1-5}$ )алкілом, аміноалкілом, (наприклад,  $[(C_{1-4})\text{алкіл}]_2$ амінометил), пергало( $C_{1-3}$ )алкілом (наприклад, трифторметил або трифторетил), ( $C_{2-7}$ )гетероцикл( $C_{1-5}$ )алкілом і арилокси( $C_{1-5}$ )алкілом. Подібно,  $R_{11}$  є гідрокси( $C_{1-8}$ )алкілом, ( $C_{1-5}$ )алкокси( $C_{1-5}$ )алкілом і трифтор( $C_{1-6}$ )алкілом.

Приклади незалежних об'єднань  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$ , що дають 3-10 членне циклічне кільце, яке необов'язково містить додаткові гетероатоми, що вибирають з O, S, NH або N-алкіл показані на фрагментах приведених нижче.



Приклади формули I, де  $R_7$  і  $R_8$  незалежно вибирають для випадків коли  $n > 1$  показані на фрагментах показаних нижче. Фрагменти приведені нижче також показують, що коли  $n > 1$ ,  $R_7$  і  $R_8$  незалежно вибирають для кожного ( $CR_7R_8$ ) блоку.



Представлений винахід включає гідрати і фармацевтично прийнятні солі і сольвати сполук позначених формулою I. Сполуки цього винаходу можуть мати достатньо основні функціональні групи, і відповідно реагувати з рядом неорганічних і органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як тут використовується, стосується солей сполук формули I, які є по суті не токсичними для живих організмів. Типовими фармацевтично прийнятними солями є такі, в яких солі одержують за допомогою реакції сполук представленого винаходу з фармацевтично прийнятною мінеральною або органічною кислотою. Такі солі також відомі як кислотно-адитивні солі. Такими солями є фармацевтично прийнятні солі приведені в [Journal of Pharmaceutical Science. 66:2-19 (1977)], які добре відомі спеціалістам в цій галузі.

Кислотами, що зазвичай використовуються для утворення кислотно-адитивних солей є неорганічні кислоти, такі як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, йодводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і їм подібні, і органічні кислоти, такі як п-толуолсульфонова, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, щавлева кислота, п-бромфенілсульфонова кислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота і їм подібні. Прикладом таких фармацевтично прийнятних солей є сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфід, бісульфід, фосфат, моногідрофосфат, дигідрофосфат, метафосфат, пірофосфат, бромід, гідробромід, йодид, ацетат, пропіонат, деканоат, капрат, каприлат, акрилат, аскорбат, форміат, гідрохлорид, дигідрохлорид, ізобутират, капроат,

гептаноат, пропіолат, глюкоронат, глутамат, пропіонат, фенілпропіонат, саліцилат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малат, малеат, гідроксималеат, манделат, мезилат, нікотинат, ізонікотинат, цинараат, гіпурат, нітрат, стеарат, фталат, терафталат, бутин-1,4-діоат, бутин-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, гідроксibenзоат, метоксибензоат, динітробензоат, о-ацетоксибензоат, нафтален-2-бензоат, фталат, п-толуолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, п-хлорбензолсульфонат, ксиленсульфонат, фенілацетат, трифторацетат, фенілпропіонат, фенілбутират, цитрат, лактат, α-гідроксибутират, гліколят, тарtrat, гемітарtrat, бензолсульфонат, метансульфонат, етансульфонат, пропансульфонат, гідроксietансульфонат, 1-нафталенсульфонат, 2-нафталенсульфонат, 1,5-нафталендисульфонат, манделат, тарtrat і їм подібні. Переважно фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлорид.

Повинно бути зрозуміло, що особливий протіон, що утворюється як частина будь-якої солі цього винаходу не є критичним, оскільки сіль є цілком фармацевтично прийнятною і доки протіон не дає небажаних властивостей солі. Повинно бути зрозуміло, що такі солі можуть існувати як гідрат.

Як тут використовується, термін "стереоізомер" стосується сполуки, що складається з декількох атомів зв'язаних за допомогою декількох зв'язків але що мають різну просторову структуру, які не є рівноцінними. Просторові структури називаються конфігураціями. Як тут використовується, термін "енантіомер" стосується кожного з двох стереоізомерів, чиї молекули є дзеркальними відображеннями, що не накладаються один на одного. Термін "хіральний центр" стосується атому вуглецю, який має чотири різні приєднані групи. Як тут використовується, термін "діастереомери" стосується стереоізомерів, які не є енантіомерами. Терміни "рацемат" або "рацемічна суміш" стосується суміші енантіомерів.

Енантіомери сполук представленого винаходу може розділити середній спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні методики добре відомі в цій галузі, такі як ті що описані в [J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc. 1981]. Приклади способів розділення включають перекристалізацію або хіральну хроматографію.

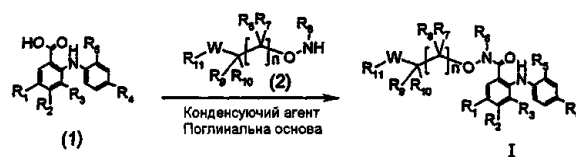
Деякі сполуки представленого винаходу містять один або більшу кількість хіральних центрів і можуть існувати в різних стереоізомерних конфігураціях. Як результат існування цих хіральних центрів, сполуки представленого винаходу існують як рацемати, суміші енантіомерів і як індивідуальні енантіомери, також як діастереомери суміші діастереомерів. Всі такі рацемати, енантіомери і діастереомери включені в межі представленого винаходу.

Сполуки формули I можна одержати за методиками, що добре відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, використовуючи методики приведені далі на наступних Схемах. Ці схеми не звужують границь винаходу в будь-якому з шляхів. Всі замітники, якщо неказано іншого, як визначено вище.

Реагенти і вихідні матеріали легко доступні спеціалісту в цій галузі.

Сполуки формули I легко одержати об'єднавши 2-(ариламіно)бензойні кислоти (1) з алкоксиамінами (2) за допомогою пептидконденсуючого агенту в присутності основи, як показано на Схемі 1. Переважними конденсуючими агентами є дифенілфосфінхлорид (DPP-C1), бензотриазолілокситрипіролідінофосфонію гексафторфосфат (Рy-BOP), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (EDCI) або 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI). Переважними основами є діізопропілетиламін, триетиламін, 4-метилморфолін або піридин або заміщений піридин, наприклад, 4-диметиламінопіридин або 2,6-диметилпіридин. Переважними розчинниками є полярні апротонні розчинники, такі як дихлорметан, тетрагідрофуран або диметилформамід. Реакції зазвичай проводять при температурі від приблизно -78°C до приблизно 25°C, і реакції зазвичай продовжуються від приблизно 2 годин до приблизно 5 днів. Аміді виділяють видаляючи розчинник, наприклад, шляхом випарювання при пониженому тиску і, при бажанні, надалі очищають використовуючи стандартні методики, такі як хроматографія, кристалізація або дистиляція.

Схема 1: Загальне одержання бензамідів з бензойних кислот



Альтернативно, описані сполуки також легко одержати як показано на Схемі 2 шляхом контактування алкоксиаміну (2) з "активованим" похідним бензойної кислоти (3), в якій активуюча група "X" є галоідангідридом кислоти, ангідридом, змішаним ангідридом або активованим естером, таким як пентафторфеніловий естер, нітрофеніловий естер або тіоестер. Переважними основами є діізопропілетиламін, триетиламін, 4-метилморфолін, імідазол, піридин або заміщений піридин, наприклад, 4-диметиламінопіридин або 2,6-диметилпіридин. Переважними розчинниками є полярні апротонні розчинники, такі як дихлорметан, тетрагідрофуран або диметилформамід. Ці стратегії синтезу, як є придатні для обох традиційних або комбінованих (паралельний синтез) синтетичних методах надалі представлені в прикладах нижче.

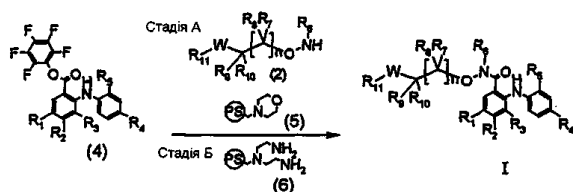
Схема 2: Загальне одержання бензамідів з "активованих" похідних бензойної кислоти



Переважні комбінаційні способи приведені на Схемі 3, в якій сполуки формули I одержують за

допомогою реакції надлишку пентафторфенілових естерів (4) з алкоксиамінами (2) в присутності 4-метилморфоліну (5) закріпленого на полімері в диметилформаміді з механічним перемішуванням. Через приблизно 16-72 годин, додають амін (6) на полімері з дихлорметаном. Через декілька годин перемішування, після фільтрування одержують сполуки формули I, розчинник випарюють і хроматографічно очищають.

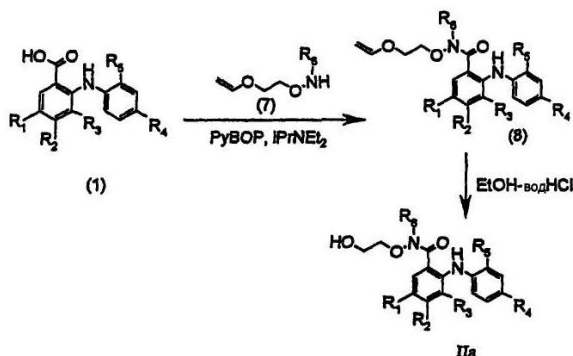
Схема 3: Загальне комбінаційне одержання бензамідів з пентафторфенілових естерів бензойної кислоти



Для одержання сполук формули I, в якій  $R_{11}$ =водень, переважні способи синтезу можуть використовувати реагент формули (2), в якій  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  є такими як визначено для сполуки формули I, вище, і  $R_n$  є стандартною гідрокси ( $W=O$ ) або аміно ( $W=NRa$ ) захисної групою. В таких випадках, загальні Схеми 1-3, вище, можуть бути модифіковані включаючи стандартне видалення згаданої захисної групи. Придатними захисними групами є, але не обмежується, винілові естери, силілові естери, ацеталі, ацетоніди і карбамати. Прикладами таких модифікацій приведені нижче.

Як показано на Схемі 4, переважні сполуки формули IIa можна одержати за допомогою реакції бензойних кислот (1) з виніловим етером (7), в присутності пептидконденсуючого агента (наприклад, PyBOP) і основи (наприклад, діізопропілетиламін) з одержанням винілетераміду (8). Подальша обробка винілового етеру (8) кислотою дає сполуки формули IIa.

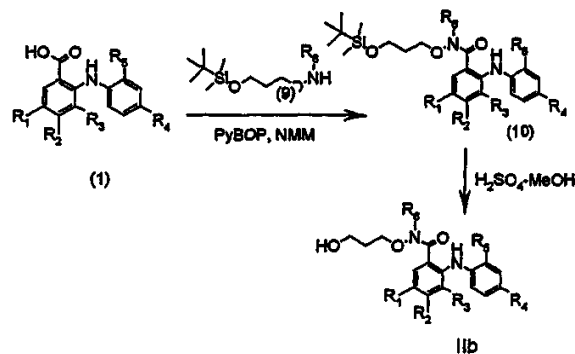
Схема 4: Приклад одержання гідроксильованих бензамідів використовуючи винілові етери як гідроксизахисну групу



Як показано на Схемі 5, переважні сполуки формули IIb також можна одержати за допомогою реакції бензойних кислот (1) з придатною захисною групою, такою як трет-бутилдиметилсиліловий етер (9), в присутності пептидконденсуючого агента (наприклад, PyBOP) і третинного аміну, як осно-

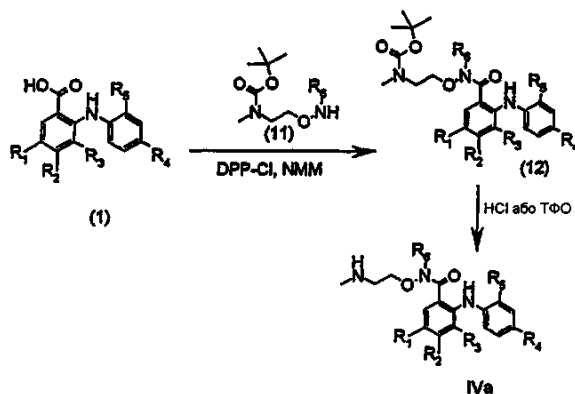
ви, (наприклад, діізопропілетиламін) з одержанням трет-бутилдиметилсилілового етеру аміду (10). Подальша обробка силілового етеру (10) кислотою в апротонному розчиннику дає сполуки формули IIb.

Схема 5: Приклад одержання гідроксильованих бензамідів використовуючи силіловий етер як гідроксизахисну групу



Переважні сполуки формули IVa можна одержати за подібними методиками, як показано на Схемі 6. Наприклад, обробляючи бензойні кислоти (1) карбам атом (11) в присутності пептидконденсуючого агента, наприклад, дифенілфосфонійхлориду (DPP-Cl), в присутності третинного аміну, як основи, наприклад 4-метилморфолін (NMM) одержують карбаматамід (12). Подальша обробка (12) придатною кислотою, наприклад, трифтороцтовою кислотою або хлорводневою кислотою, дає аміни загальної формули IVa, які можна виділити як сіль з кислотою або нейтралізувати за стандартних умов одержуючи вільні основи.

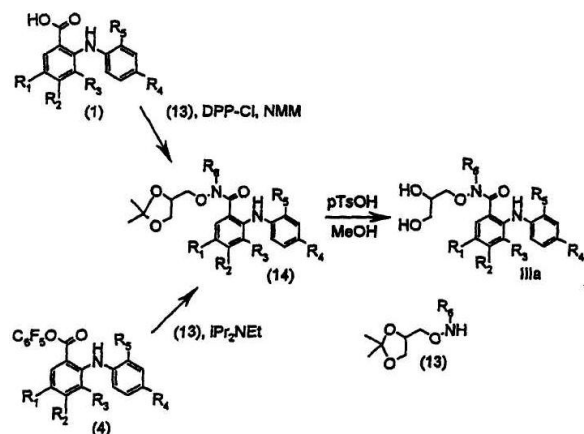
Схема 6: Приклад одержання аміно заміщених бензамідів використовуючи трет-бутилкарбамат як амінозахисну групу



Наступні приклади, що використовують стратегію захисних груп, розкривають синтез переважних сполук формули IIIa, як показано на Схемі 7. Ацетонідаміди (14) легко одержати об'єднавши ацетонід (13) з бензойною кислотою (1) в присутності пептидконденсуючого агента (наприклад, DPP-Cl) і третинної основи, наприклад, 4-метилморфолін (NMM). Альтернативно, їх можна одержати згідно з Схемою 2 обробляючи пентафторфеніловий естер бензойних кислот (4) ацетонідом (13) в присутності третинного аміну, як осно-

ви, (наприклад, діізопропілетиламін). Перетворення ацетонідамідів (14) у переважні сполуки може проводитись за стандартних умов кислотного гідролізу, наприклад, *p*-толуолсульфонова кислота в метанолі.

Схема 7: Приклад одержання дигідроксильованих бензамідів використовуючи ацетонід як діолазахисну групу



Сполуки формули I також можна одержати шляхом модифікування інших сполук формули I. Наприклад, сполуки формули I, в яких  $R_6=H$  (15), можна перетворити у сполуки формули I, в яких  $R_6=$ алкіл (16), шляхом обробки алкілюючими агентами (наприклад, йодметаном) в присутності основи (наприклад, карбонату калію). Альтернативно, сполуки формули I, в яких  $R_{11}=H$  (17) можна перетворити у сполуки формули I, в яких  $R_{11}=$ алкілкарбоніл (18), шляхом обробки хлоридом кислоти (наприклад, ацетилхлоридом) і основою, такою як триетиламін. Крім того, сполуки формули I, в яких  $R_4=H$  (19) можна одержати з сполуки формули I, в якій  $R_4=$ йод (20). Ілюстрація цих прикладів приведена на Схемах 8-10.

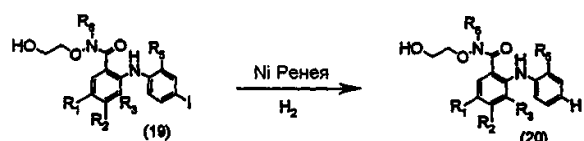
Схема 8: Приклад одержання третинних бензамідів шляхом N-алкілювання



Схема 9: Приклад одержання ацетатів шляхом ацилювання



Схема 10: Приклад гідрування арилідодидів



Специфічними сполуками, що забезпечуються винаходом є:

Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідроксибутоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-метоксиетоксипропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід  
 2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідроксибутоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксипропокси)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксипропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксипропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетоксипропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід  
 5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід  
 5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід



5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід  
3,4,5-Трифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
Крім того, в формулі винаходу загадуються наступні сполуки:  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід,  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід,  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід,  
5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід,  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід,  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід,  
5-Бром-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід,  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід,  
5-Хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокси)-3,4-дифторбензамід,  
5-Хлор-M-(3,4-дигідроксибутокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід,

4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксиетокс)бензамід  
N-(3,4-Дигідроксибутокс)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
N-(2,3-Дигідроксипропокс)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокс)бензамід  
4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокс)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідроксиетокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(3-гідроксипропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокс)етокс]бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідроксибутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідроксипропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетокс)бензамід  
N-(3,4-Дигідроксибутокс)-4,5-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
N-(2,3-Дигідроксипропокс)-4,5-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
4,5-Дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідроксиетокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(3-гідроксипропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-[2-(2-метоксиетокс)етокс]бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідроксибутокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідроксипропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-метоксиетокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокс)-4,5-дифторбензамід



5-Бром-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)бензамід  
5-Бром-N-(3,4-дигідроксибутокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-N-(2,3-дигідроксипропокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-, -(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-, -(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксибутокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфентаміно)-4-фтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-1-метилетокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-метоксиетокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокси)-4-фторбензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-4-фторбензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)бензамід  
5-Бром-4-(3,4-дигідроксибутокси)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-(2,3-дигідроксипропокси)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфентаміно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід

[illegible]

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетокси)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)бензамід  
5-Хлор-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокс)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокс)-бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[2-(2-метоксиетокси)етокс]бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксиетокс)бензамід  
5-Бром-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Бром-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокс)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипентилокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксициклопропілметокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксициклобутилметокс)бензамід  
2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилпропокс)бензамід

[illegible]

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)-бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2-етоксиетокси)-3,4-дифторбензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипентилокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксибутокс)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-3-метилбутокс)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-[2-(1-гідроксициклопропіл)-етокси]бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4-дифторбензамід  
3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
3,4-Дифтор-N-(2-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
3,4-Дифтор-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
3,4-Дифтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
N-(2-Етоксietокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
3,4-Дифтор-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
3,4-Дифтор-N-(3-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(3-гідроксибутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-N-(3-гідрокси-3-метилбутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

3,4,5-Трифтор-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
N-(2,3-Дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-N-(2-етоксиетокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідроксибутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-3-метилбутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-[2-(1-гідроксициклопропіл)етокси]-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід







5-Хлор-4-фтор-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-N-(2-етоксietокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(3-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(3-гідрокси-3-метилбутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-[2-(1-гідроксициклопропіл)етокси]-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-4-фтор-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксипентилокси)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)-бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-бензамід  
5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2-етоксietокси)-4-фторбензамід

5-Бром-4-фтор-N-(2-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфентаміно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(1-гідроксициклопроптметокси)-2-(4-йод-2-метилфентаміно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(1-гідроксиметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-N-(2-етоксиетокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідроксипентилокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідроксибутокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідрокси-3-метилбутокси)-2-(4-йод-2-метилфентаміно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-[2-(1-гідроксициклопропт)етокси]-2-(4-йод-2-метилфентаміно)-бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-4-фтор-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфентаміно)-бензамід  
5-Бром-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксипентилокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-бензамід  
5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-бензамід

5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-бензамід  
5-Бром-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипентилокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклопропілметокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклобутилметокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилпропокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-бензамід  
N-(2-Етоксietокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипентилокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксибутокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-3-метилбутокси)бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[2-(1-гідроксициклопропіл)етокси]-бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)-бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)-бензамід  
3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)бензамід  
N-(2,3-Дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипентилокси)бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метилбутокси)бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)-бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламін)-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилпропокси)бензамід  
3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-бензамід

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[2-(1-гідроксициклопропіл)-етокси]бензамід

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)бензамід

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)бензамід

5-Хлор-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

5-Бром-3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипентилокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метилбутокс)-бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-4-метилпентилокси)-бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклопропілметокси)-бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклобутилметокси)-бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилпропокси)-бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1,1-диметил-етокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропокси)-бензамід

5-Бром-N-(2-етоксиетокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метоксипропокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипентилокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксибутокс)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-3-метилбутокс)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксициклопропіл)-етокси]бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід

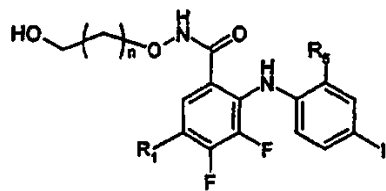
5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1,1-диметилпропокси)бензамід

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-1-метилпропокси)-бензамід, і

5-Бром-N-(2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропокси-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід.

Переважаючими сполуками є сполуки формули I, в якій  $R_1$  є воднем або галогеном; і більш переважно, воднем, F, Br або Cl; і найбільш переважно, воднем;  $R_2$  і  $R_3$  є фтором;  $R_4$  є воднем, йодом, бромом, хлором або фтором; і більш переважно воднем, йодом, хлором або фтором; і найбільш переважно є йодом;  $R_5$  є фтором, хлором або метилом; більш переважно є фтором або хлором; і найбільш переважно є фтором; n є 1 або 2; або їх комбінації.

Переважні сполуки є селективними інгібіторами МЕК. Найбільш переважними сполуками в цих межах є такі сполуки, в яких  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  і  $R_{11}$  є воднем, W є киснем, і n є 1 або 2 і також такі, в яких  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  і  $R_{11}$  є воднем, W є киснем, n є 2, і  $R_8(1)$  є воднем і  $R_8(2)$  є гідрокси. Такі сполуки мають формулу II і III.

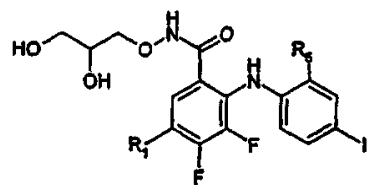


в якій

$R_1$  є воднем або галогеном;

$R_5$  є фтором, хлором або метилом; і

n є 1 або 2.



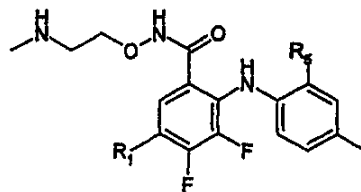
в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і

$R_5$  є фтором, хлором або метилом.

Іншими найбільш переважними сполуками є сполуки формули I, в якій  $R_1$  є воднем або галогеном, таким як F, Br або Cl;  $R_2$  і  $R_3$  є фтором;  $R_4$  є йодом;  $R_5$  є фтором, хлором або метилом; n є 1;  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  є воднем, W є NRa і Ra є H;  $R_{11}$  є метилом або фенілом; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Ці сполуки мають формули IV і V.

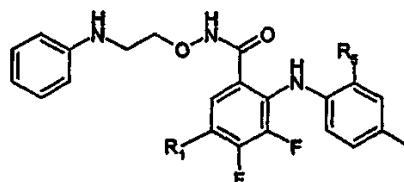


IV

в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і

$R_5$  є фтором, хлором або метилом.



V

в якій

$R_1$  є воднем або галогеном; і  $R_5$  є фтором, хлором або метилом.

Переважаючими сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, наступні сполуки:

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід;

N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

5-Хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

5-Хлор-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метиламіноетокси)бензаміду гідрохлорид;

N-((R)-2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

N-((S)-2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід;

5-Хлор-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід;

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетокси)бензамід; і

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетокси)бензамід.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує кристалічну Форму I і Форму II N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (далі називається "Форма I Сполуки А" і "Форма II Сполуки А", відповідно) або його гідрати, Кристалічну Форму I і Форму II N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (далі називається "Форма I Сполуки Б" і "Форма II Сполуки Б", відповідно) або його гідрати, і Кристалічну Форму I і Форму II N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (далі називається "Форма I Сполуки В" і "Форма II Сполуки В", відповідно) або його гідрати.

Представлений винахід також забезпечує Кристалічну Форму I і Форму II Сполуки А або його гідрати, Кристалічну Форму I і Форму II Сполуки Б або його гідрати, і Кристалічну Форму I або Форму II Сполуки В або його гідрати (далі загалом називається "кристалічні форми" або "кристалічні форми" представленого винаходу, якщо не вказано іншого), які корисні як фармацевтичні агенти, способів їх одержання і виділення, фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки і фармацевтично прийнятний носій, і фармацевтичних способів лікування. Носі кристалічні сполуки представленого винаходу корисні як інгібітори МЕК.

Кристалічні форми, що забезпечуються представленим винаходом. Можна охарактеризувати за допомогою рентгенографії на порошок.

Кристалічна Форма I і Форма II Сполуки А, Кристалічна Форма I і Форма II Сполуки Б, і Кристалічна Форма I і Форма II Сполуки В були охарактеризовані за допомогою дифракції рентгенівських променів на порошок. Таким чином, дифракцію рентгенівських променів на кристалічних формах представленого винаходу вимірювали на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$ .

Спорядження

Rigaku Ultima + дифрактометр з IBM-сумісним інтерфейсом, що споряджений 6 позиційним зразковцем, програмне забезпечення = RigMeas v2.0 (Rigaku, December 1995) і JADE 3.1 (Materials Data, Inc.).

Випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  (40mA, 40kV,  $\lambda=1,5419\text{\AA}$ ). Щілини I і II з  $0,5^\circ$ , щілина III з  $0,3^\circ$ .

Методологія

Силіконовий зразок проганяли протягом тижня для перевірки регулювання рентгенівської трубки. Проводили безперервне  $\theta/2\theta$  спарене сканування:  $3,00^\circ$ - $50,00^\circ$  в  $2\theta$ , швидкість сканування  $1^\circ/\text{хв}$ :  $1,0\text{сек}/0,04^\circ$  крок.

Зразки виймали з пробірки і впресовували в силікон, що не має фону, в алюмінієвому утримувачі. Ширина зразка 5мм. Зразки зберігали і досліджували при кімнатній температурі. Зразки обертали з швидкістю 40об/хв. навколо вертикальної вісі протягом знімання даних.

Таблиця 1 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошок кристалічної Форми I Сполуки А, що виражена в значеннях 2-тета (" $2\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю  $>10\%$ , що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність ( $>10\%$ )
7,078	12,4779	15,2
14,123	6,2659	15,4
15,280	5,7939	58,7
15,836	5,5917	31,4
16,880	5,2481	42,2
18,082	4,9019	41,4
19,162	4,6280	67,4
20,279	4,3754	21,1

21,360	4,1565	73,6
22,325	3,9789	14,4
23,400	3,7984	79,3
24,522	3,6271	11,0
25,480	3,4929	24,6
26,159	3,4037	100,0
26,801	3,3237	48,9
27,842	3,2017	22,8
28,280	3,1531	45,4
29,475	3,0280	16,0
32,118	2,7845	19,7
33,248	2,6924	10,6
33,645	2,6615	16,3
40,008	2,2517	10,6
42,885	2,1071	12,1
44,095	2,0520	12,8

Таблиця 2 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошок кристалічної Форми II Сполуки А, що виражена в значеннях 2-тета (" $2\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю  $>10\%$ , що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність ( $>10\%$ )
11,582	7,6344	11,2*
12,598	7,0205	13,0*
15,622	5,6678	17,1
17,302	5,1211	29,3
17,886	4,9551	13,3
20,345	4,3614	49,8
21,140	4,1991	31,0
22,137	4,0123	81,7
24,855	3,5793	100,0*
25,885	3,4391	15,1
26,699	3,3362	23,3
27,842	3,2018	23,7
30,059	2,9704	11,8
30,948	2,8871	33,4
33,799	2,6498	24,8
35,399	2,5336	16,2
38,242	2,3516	33,9
39,282	2,2916	11,3
40,755	2,2122	12,6
41,641	2,1671	11,7
43,570	2,0756	24,5
46,958	1,9334	19,5

Таблиця 3 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошок кристалічної Форми I Сполуки Б, що виражена в значеннях 2-тета (" $2\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю  $>10\%$ , що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність (>10%)
10,560	8,3702	14,9*
13,720	6,4488	10,3*
14,619	6,0543	13,9
17,258	5,1340	12,4
17,958	4,9354	44,5
18,219	4,8654	15,8
18,998	4,6675	38,1 *
19,258	4,6052	12,3
20,142	4,4050	17,7
21,002	4,2264	18,5
21,940	4,0479	53,2
22,360	3,9727	19,3
23,680	3,7541	100,0*
24,043	3,6983	16,9
24,919	3,5702	67,3
26,278	3,3886	20,1
27,603	3,2289	40,6
28,024	3,1813	30,7
30,100	2,9665	14,6
32,142	2,7825	15,8
32,298	2,7694	14,6
32,938	2,7171	14,7
35,841	2,5034	16,3
37,660	2,3865	15,6

Таблиця 4 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошку кристалічної Форми II Сполуки Б, що виражена в значеннях 2-тета ("2 $\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю >10%, що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням CuK $\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність (>10%)
5,482	16,1076	39,6*
10,721	8,2453	20,3
16,478	5,3751	21,9
19,563	4,5340	73,2*
22,019	4,0334	100,0
22,478	3,9521	16,1
23,621	3,7634	11,1
24,100	3,6896	31,9
24,959	3,5647	98,2
26,181	3,4010	15,1
27,621	3,2269	31,7
29,081	3,0681	17,7
30,476	2,9307	11,4
31,698	2,8204	38,9
33,263	2,6913	19,4
39,020	2,3064	10,2

Таблиця 5 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошку кристалічної Форми I Сполуки В, що виражена в значеннях 2-тета ("2 $\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю >10%, що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням CuK $\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 5.

Таблиця 6 - дифракція рентгенівського випромінювання на порошку кристалічної Форми II Сполуки В, що виражена в значеннях 2-тета ("2 $\theta$ "), d-відстанях або d(A), і відносній інтенсивності піків, для піків з відносною інтенсивністю >10%, що виміряні на Rigaku Ultima + дифрактометр з випромінюванням CuK $\alpha$ . Слід відзначити, що одержані з комп'ютера неокруглені значення приведені в Таблиці 6.

Таблиця 5

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність (>10%)
10,548	8,3798	14,6*
13,703	6,4568	11,3*
17,887	4,9549	19,9
18,958	4,6772	27,3*
20,122	4,4093	10,9
21,950	4,0460	58,3
22,321	3,9796	13,4
23,640	3,7604	100,0*
24,803	3,5867	66,6
26,244	3,3929	12,1
27,570	3,2327	21,6
28,000	3,1840	31,9
29,566	3,0189	23,1
32,234	2,7748	18,3
32,769	2,7307	16,4
35,804	2,5059	13,8
37,641	2,3877	16,8
41,402	2,1791	14,4
41,956	2,1516	10,0
44,600	2,0300	13,9

Таблиця 6

2-Тета	d(A)	Відносна інтенсивність (>10%)
5,550	15,91107	21,8*
10,763	8,2128	22,3
16,485	5,3729	11,8
19,636	4,5173	73,5*
20,922	4,2425	20,6
22,043	4,0291	54,0
23,683	3,7538	18,0
24,153	3,6817	52,6
24,996	3,5595	100,0
26,236	3,3939	11,4
27,680	3,2201	25,2
28,037	3,1799	22,4
29,120	3,0641	21,5
31,718	2,8187	36,4
32,794	2,7287	13,3
33,314	2,6872	10,8
34,085	2,6282	13,6
41,999	2,1494	14,6
42,278	2,1359	10,3

Кристалічні форми представленого винаходу можуть існувати в безводних формах, також як і



формах гідратів. Загалом, форми гідратів еквівалентні безводним формам і відповідно включені в межі представленого винаходу.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми I Сполуки А, який включає кристалізацію Сполуки А з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми I Сполуки А.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма I Сполуки А можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму I можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в придатному розчиннику, такому як етанол, і висадження водою; шляхом розчинення твердої речовини в мінімальній кількості розчинника, що кипить, такому як етанол і додавання води до розчинника, що кипить; і шляхом розчинення твердої речовини в мінімальній кількості розчинника, що кипить, такому як етилацетат, і додавання придатного розчинника, такого як гептан, до розчинника, що кипить, як більш повно описано в Прикладі 39А, нижче.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми II Сполуки А, який включає кристалізацію Сполуки А з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми II Сполуки А.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма II Сполуки А можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму II можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в придатному розчиннику, такому як етилацетат/гексани або суспендування твердої речовини в придатному розчиннику, такому як гептан  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), як більш повно описано в Прикладі 39, нижче.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми I Сполуки Б, який включає кристалізацію Сполуки Б з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми I Сполуки Б.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма I Сполуки Б можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму I можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в гексан-АсОEt. Більш детально методика описана в Прикладі 49, нижче.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми II Сполуки Б, який включає кристалізацію Сполуки Б з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми II Сполуки Б.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма II Сполуки Б можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму II можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в етилацетаті і гептані або шляхом суспендування твердої речовини в гексан-АсОEt, як більш повно описано в Прикладах 49 і 49А, нижче.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми I Сполуки В, який

включає кристалізацію Сполуки В з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми I Сполуки В.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма I Сполуки В можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму I можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в гексан-АсОEt. Більш детально методика описана в Прикладі 50, нижче.

Представлений винахід забезпечує спосіб одержання кристалічної Форми II Сполуки В, який включає кристалізацію Сполуки В з розчину розчинників за умов, які забезпечують одержання кристалічної Форми II Сполуки В.

Умови за яких утворюється кристалічна Форма II Сполуки В можна визначити емпірично і також можливо забезпечити ряд способів, які як було встановлено, придатні з практичної точки зору. Бажану Форму II можна одержати шляхом суспендування твердої речовини в етилацетаті і гептані, або шляхом суспендування твердої речовини в гексан-АсОEt, як більш повно описано в Прикладах 50 і 50А, нижче.

Як тут використовується, термін "пацієнт" стосується будь-яких теплокровних тварин, таких як, але не обмежується, людина, коні, собаки, морські свинки або миші. Переважно, пацієнтом є людина.

Термін "лікування" для цілей представленого винаходу стосується профілактики або запобігання, покращення або усунення згаданого стану.

Селективними МЕК 1 або МЕК 2 інгібіторами є такі сполуки, які інгібують МЕК 1 або МЕК 2 ферменти, відповідно, без суттєвого інгібування інших ферментів, таких як МКК3, PKC, Cdk2A, фосфорилазкінази, EGF і PDGF рецепторів кіназ, і C-src. Загалом, селективні МЕК 1 або МЕК 2 інгібітори мають  $\text{IC}_{50}$  для МЕК 1 або МЕК 2, що дорівнює, принаймні, одному-п'ятдесятому (1/50), від  $\text{IC}_{50}$  для одного з вищезгаданих інших ферментів. Переважно, селективний інгібітор має  $\text{IC}_{50}$ , що є, принаймні, 1/100, більш переважно 1/500, і навіть більш переважно 1/1000, 1/5000, або менше ніж  $\text{IC}_{50}$  у одного або більшої кількості згаданих вище ферментів.

Описані композиції корисні як для профілактики так і для терапевтичного лікування захворювань або станів, що залежать від гіперактивності МЕК, також як захворювань або станів, що модулюються МЕК каскадом. Прикладами є, але не обмежується, удар, септичний шок, серцева недостатність, остеоартрит, ревматоїдний артрит, відторгнення трансплантованих органів і різні пухлини, такі як яєчникові, легеневі, панкреатичні, мозкові, простити і проктологічні.

Винахід в подальшому стосується способу лікування проліферативних захворювань, таких як рак, рестеноз, псоріаз, аутоімунне захворювання і атеросклероз. Іншими аспектами винаходу є способи лікування МЕК-залежних (включаючи gas-залежних) раків, або солідних або гематопоетичних. Прикладами раку є рак мозку, грудей, легені, такий як багатоклітинний рак легені, яєчників, рак підшлункової залози, простати, нирки, прямої кишки, ший, гостра лейкемія і рак шлунку.

Наступними аспектами винаходу є способи лікування або зменшення симптомів відторгнення ксенотрансплантату (клітин(и), шкіри, кінцівки, органу або кісткового мозку), остеоартрит, ревматоїдний артрит, кістозний фіброз, ускладнення як викликані діабетом (включаючи діабетичну ретинопатію і діабетичну нефропатію), збільшення печінки, розширення серця, удар (такий як гострий фокальний ішемічний удар і глобальна церебральна ішемія), серцева недостатність, септичний шок, астма, хвороба Альцгеймера і хронічний або невропатичний біль. Сполуки винаходу також корисні як антивірусні агенти для лікування вірусних інфекцій, таких як ВІЛ, вірус гепатиту (В) (ВГВ), вірус папіломи людини (ВПЛ), цитомегаловірус (ЦМВ) і вірус Епштейна-Барра (ВЕБ). Ці способи включають стадію введення пацієнту, що потребує такого лікування, або що страждає на таке захворювання або стан, терапевтично ефективної кількості описаної сполуки, включаючи кристалічні форми, або їх фармацевтичну композицію.

Термін "хронічний біль" для цілей представленого винаходу включає, але не обмежується, невропатичний біль, ідіопатичний біль і біль пов'язаний з хронічним алкоголізмом, дефіцитом вітамінів, уремією або атиреозом. Хронічним болем пов'язаним з рядом станів є, але не обмежується, запалення, артрит і пост операційний біль.

Як тут використовується, термін "невропатичний біль" обумовлений рядом станів, якими є, але не обмежується, запалення, постопераційний біль, біль відсутньої кінцівки, опіковий біль, подагра, тригемінальна невралгія, гострий герпетичний і постгерпетичний біль, каузалгія, діабетична невропатія, авульсія сплетіння, неврома, васкуліт, вірусну інфекцію, ушкодження в наслідок удару або надавлювання, ушкодження тканин, ампутація кінцівки, постопераційний біль, артритний біль і ушкодження нерву між периферійною нервовою системою і центральною нервовою системою.

Винахід також забезпечує способи комбінаційної терапії, такої як спосіб лікування раку, в якому спосіб полягає у використанні радіоційної терапії або хіміотерапії, наприклад, з використанням міотичних інгібіторів, таких як таксан або алколоїд вінка. Прикладами міотичних інгібіторів є паклітаксель, доцетаксель, вінкрестин, вінбластин, вінорелбін і вінфлуїдин. Інші терапевтичні комбінації включають МЕК інгібітор винаходу і антираковий агент, такий як цисплатин, 5-фторурацил або 5-фтор-2-4(1H,3H)-піримідиндіон (5FU), флутамід і гемцитабін.

Хіміотерапію або радіаційну терапію можна проводити перед, одночасно або після введення описаної сполуки згідно з потребою пацієнту.

Спеціаліст в цій галузі буде здатен визначити, використовуючи відомі способи, прийнятну терапевтично ефективну кількість або дозу сполуки представленого винаходу для призначення пацієнту, беручи до уваги ряд факторів, таких як вік, вага, стан, сполука, що вводиться, шлях введення, тип болю або стану, що потребує лікування, і присутність інших медикаментів. Загалом, ефективна кількість або терапевтично ефективна кількість буде знаходитись в межах від приблизно 0,1 до приблизно 100,0мг/кг на день, переважно від при-

близно 1 до приблизно 300мг/кг ваги тіла, і добові дози будуть лежати в межах від приблизно 10 до приблизно 5000мг для дорослих суб'єктів з нормальною вагою. Комерційно доступні капсули або їх рецептури (такі як рідкі і таблетки покриті плівкою) вагою 100мг, 200мг, 300мг або 400мг можна вводити згідно з відомими описаними способами.

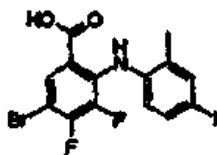
Сполуки представленого винаходу, включаючи кристалічні форми, переважно формують у лікарські форми перед введенням. Таким чином, іншим аспектом представленого винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. При виготовленні композицій представленого винаходу, активний інгредієнт, такий як сполука формули I, зазвичай змішують з носієм, або розводять носієм, або вводять у носій. Дозованими одиничними формами або фармацевтичними композиціями є таблетки, капсули, пілюлі, порошки, гранули, водні і неводні оральні розчини і суспензії, і парентеральні розчини, що запаковані у контейнери адаптовані для розділення на індивідуальні дози.

Дозовані одичні форми можуть бути адаптовані для різних способів введення, включаючи рецептури з контрольованим вивільненням, такі як підшкірні імпланти. Введення можна проводити перорально, ректально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно), інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитоніально, інтравезикально, локально (краплі, порошки, мазі, гелі або креми), і шляхом інгаляції (букальний або назальний спрей).

Парентеральними рецептурами є фармацевтично прийнятні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії, емульсії і стерильні порошки для їх одержання. Прикладами носіїв є вода, етанол, поліолі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь), рослинні олії і органічні естери, що прийнятні для ін'єкції, такі як етил олеат. Рідкий стан можна стабілізувати використовуючи емульсифікатори, такий як лецитин, поверхнево-активні речовини або речовини, що запобігають агрегації мікрочастинок. Носіями для твердих дозованих форм є (а) наповнювачі, (б) зв'язувальні агенти, (в) зволожувальні агенти, (г) дезінтегратори, (ґ) розчини сповільнювачі, (д) прискорювачі абсорбції, (е) адсорбанти, (є) змащувальні агенти, (ж) буферуючі агенти і (і) пропеланти.

Композиції також можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульсифікатори і диспергуючі агенти; антимікробні агенти, такі як парабени, хлорбутанол, фенол і сорбінова кислота; ізотонічні агенти, такі як цукор або хлорид натрію; агенти, що пролонгують абсорбцію, такі як моностеарат алюмінію і желатин; і агенти, що підсилюють абсорбцію.

Наступні Приклади показують типовий синтез сполук представленого винаходу, які описані більш детально вище. Ці Приклади є тільки ілюстрацією і в будь-якому Р<sub>аі</sub> не повинні розглядатись як такі, що обмежують винахід. Реагенти і вихідні матеріали є легко доступними для середнього спеціаліста в цій галузі.



## Приготування 1

5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота

До розчину, що перемішується, і містить 1,88г (0,00791моль) 2-аміно-5-йодтолуолу в 10мл тетрагідрофурану при  $-78^{\circ}\text{C}$  додавали 6мл (0,012моль) 2,0М діізопропіламіді літію в розчині тетрагідрофуран/гептан/етилбензол (Aldrich). Одержану зелену суспензію інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин, після чого додавали розчин 1,00г (0,00392моль) 5-бром-2,3,4-трифторбензойної кислоти в 15мл тетрагідрофурану. Охолоджувальну баню прибирали, і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Суміш концентрували, і концентрат обробляли 100мл розведеного (10%) водного розчину хлорводневої кислоти. Одержану суспензію екстрагували ефіром ( $2 \times 150\text{мл}$ ), і об'єднані органічні екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували у вакуумі одержуючи оранжеву тверду речовину. Тверду речовину обробляли киплячим дихлорметаном, охолоджували до кімнатної температури, і збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали дихлорметаном і сушили у вакуумній печі ( $80^{\circ}\text{C}$ ) одержуючи 1,39г (76%) жовто-зеленого порошку, Тпл.  $259,5-262^{\circ}\text{C}$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО):  $\delta$  9,03 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H,  $J=7,5, 1,9\text{Гц}$ ), 7,57 (дд, 1H,  $J=1,5\text{Гц}$ ), 7,42 (дд, 1H,  $J=8,4, 1,9\text{Гц}$ ), 6,70 (дд, 1H,  $J=8,4, 6,0\text{Гц}$ ), 2,24 (с, 3H);  $^{13}\text{F}$  ЯМР (376МГц, ДМСО):  $\delta$  -123,40 - -123,47 (м); -139,00 - -139,14 (м); ІЧ (KBr) 1667 ( $\text{C}=\text{O}$  розтягнутий) $\text{cm}^{-1}$ ; МС (ХІ)  $M+1 = 469$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{INO}_2$ : С, 35,93/36,15; Н, 1,94/1,91; N, 2,99/2,70; Br, 17,07/16,40; F, 8,12/8,46; I, 27,11/26,05.

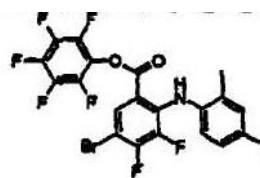
## Приготування

Сполуки приготувань 2-25 приведені в Таблиці 7 нижче одержували за допомогою загальної методики Прикладу 1.

Таблиця 7

Приготування	Сполука	Тпл. $^{\circ}\text{C}$
2	3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	206-210
3	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	249-251
4	3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	240,5-244,5
5	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	293,3-293,6
6	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифторбензойна кислота	237-239
7	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	302-304

8		2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	226-228
9		2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4-фторбензойна кислота	242-247
10		4-Фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	224-229,5
11		3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	
12		5-Бром-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	
13		4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	215-217
14		3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	200-201
15		5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	258-259
16		5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	256-258
17		4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	244-245
18		5-Бром-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойна кислота	296-298
19		5-Хлор-3,4-дифтор-2-(4-йодфеніламіно)бензойна кислота	267-269
20		2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифторбензойна кислота	245, роз
21		4,5-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойна кислота	238-239
22		2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	214,4-214,9
23		2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	215,4-215,6
24		2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	191,8-192,0
25		5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифторбензойна кислота	240-240,3



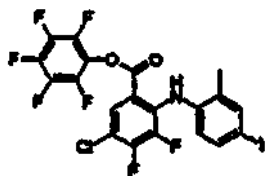
## Приготування 26

5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеновий естер

До розчину 5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти (одержували як описано в WO 99/01426) (1,61г, 3,4ммоль) і піридину (0,31мл, 3,83ммоль) в безводному диметилформаміді (7мл) додавали пентафторфенілу трифторацетат (0,71мл, 4,13ммоль). Одержаний

розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш розводили ефіром (100мл) і промивали водою (40мл), 0,1М водною хлорводневою кислотою (40мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл), і насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл). Органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи піну яку очищали на силікагелі. Елюювали гексани-етилацетат (19:1) одержуючи 5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер (1,95г, 89%) у вигляді блідо-жовтого порошку:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=5,8\text{Гц}$ , 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,70 (дд,  $J=8,4$ ,  $5,3\text{Гц}$ , 1H), 2,26 (с, 3H).

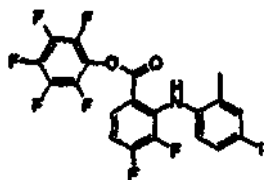
Сполуки приготувань 27-46 одержували за допомогою загальної методики Приготування 26.



#### Приготування 27

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

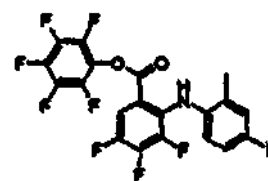
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,12 (дд,  $J=7,5$ ,  $2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (дд,  $J=8,3$ ,  $1,5\text{Гц}$ , 1H), 6,70 (дд,  $J=8,3$ ,  $5,4\text{Гц}$ , 1H), 2,28 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -125,1 (дд,  $J=17,7$ ,  $5,0\text{Гц}$ , 1F), -139,1 (д,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1F), -152,6 (д,  $J=17,7\text{Гц}$ , 2F), -156,9 (т,  $J=20,3\text{Гц}$ , 1H), -161,9 (т,  $J=20,2\text{Гц}$ , 2H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 587,9.



#### Приготування 28

3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

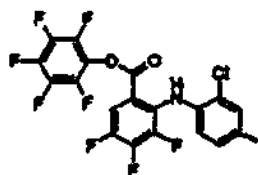
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,5$ ,  $7,0\text{Гц}$ , 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,77 (м, 1H), 6,70 (дд,  $J=7,2$ ,  $6,9\text{Гц}$ , 1H), 2,27 (с, 3H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 554,0.



#### Приготування 29

3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

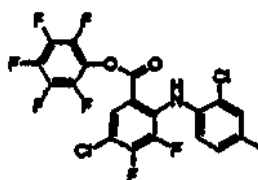
Тпл.: 108,5-110,6°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 7,89 (дд,  $J=10,4$ ,  $8,0$ ,  $2,2\text{Гц}$ , 1H), 7,53 (с, 1H), 7,44 (дд,  $J=8,2$ ,  $1,9\text{Гц}$ , 1H), 6,64 (дд,  $J=8,2$ ,  $5,5\text{Гц}$ , 1H), 2,27 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -137,25 (д,  $J=16,8\text{Гц}$ , 1F), -144,18 (дд,  $J=21,4$ ,  $10,7\text{Гц}$ , 1F), -145,55 (тд,  $J=21,4$ ,  $7,6\text{Гц}$ , 1F), -152,31 (д,  $J=18,3\text{Гц}$ , 2F), -156,60 (т,  $J=21,4\text{Гц}$ , 1F), -161,62 (т,  $J=18,3\text{Гц}$ , 2F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{20}\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_8$ : С, 41,91/41,52; Н, 1,41/1,32; N, 2,44/2,36; F, 26,52/26,34; I, 22,14/22,19.



#### Приготування 30

2-(2-Хлор-4-йодФеніламіно)-3,4,5-трифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

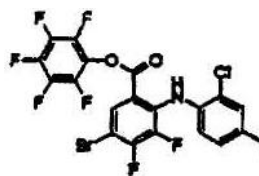
Тпл.: 98,2-99,2°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (с, 1H), 7,93 (дд,  $J=10,1$ ,  $8,0$ ,  $2,2\text{Гц}$ , 1H), 7,70 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1H), 7,48 (дд,  $J=8,7$ ,  $1,7\text{Гц}$ , 1H), 6,62 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -134,42 (д,  $J=18,3\text{Гц}$ , 1F), -141,59 (дд,  $J=21,4$ ,  $9,2\text{Гц}$ , 1F), -145,26 (тд,  $J=21,4$ ,  $7,6\text{Гц}$ , 1F), -152,26 (д,  $J=18,3\text{Гц}$ , 2F), -156,46 (т,  $J=21,4\text{Гц}$ , 1F), -161,53 (т,  $J=18,3\text{Гц}$ , 2F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_8\text{Cl}$ : С, 38,45/38,39; Н, 0,85/0,91; N, 2,36/2,32; Cl, 5,97/6,32; F, 25,60/25,68; I, 21,38/21,32.



#### Приготування 31

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодФеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,15 (дд,  $J=7,3$ ,  $2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,71 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,49 (дд,  $J=8,4$ ,  $2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,68 (дд,  $J=8,4$ ,  $7,1\text{Гц}$ , 1H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 607,8.

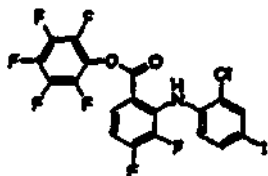


#### Приготування 32

## 73

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

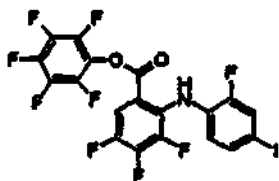
Вихід, 1,99г (61%); Тпл. 112-114°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 8,28 (дд,  $J=7,0$ , 2,2Гц, 1H), 7,50 (дд,  $J=8,4$ , 1,9Гц, 1H), 7,713 (д,  $J=1,9$ Гц, 1H), 6,68 (дд,  $J=8,4$ , 7,0Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116,43 (дд,  $J=19,8$ , 6,1Гц, 1F), -135,59 (дд,  $J=18,3$ , 6,1Гц, 1F), -152,2 (д,  $J=16,8$ Гц, 2F), -156,47 (т,  $J=21,4$ Гц, 1F), -161,53 (т,  $J=18,3$ Гц, 2F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_7\text{BrCl}$ : C, 34,87/34,72; H, 0,77/0,65; N, 2,14/2,07; F, 20,32/20,68; Cl, 5,42/6,06; Br, 12,21/11,67; 1,19,39/19,75.



## Приготування 33

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

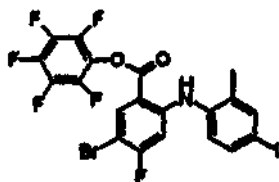
Вихід, 2,15г (75%); Тпл. 108,5-110,0°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (ш с, 1H), 8,07 (ш с, 1H), 7,69 (ш с, 1H), 7,48 (ш д,  $J=7,0$ Гц, 1H), 6,91 (ш д,  $J=7,2$ Гц, 1H), 6,67 (ш с, 1H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -123,74 (с, 1F), -139,17 (д,  $J=16,8$ Гц, 1F), -152,35 (д,  $J=21,4$ Гц, 2F), -156,96 (т,  $J=21,4$ Гц, 1F), -161,8 (т,  $J=21,4$ Гц, 2F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_7\text{Cl}$ : C, 39,65/39,32; H, 1,05/0,91; N, 2,43/2,35; F, 23,10/22,85; Cl, 6,16/6,92; I, 22,05/22,50.



## Приготування 34

3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,35-7,43 (м, 2H), 6,67-6,73 (м, 1H);); МС (ХІАТ) = 575,9.



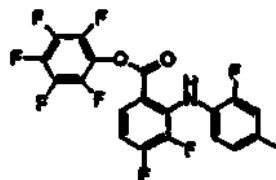
## Приготування 35

5-Бром-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

## 76425

## 74

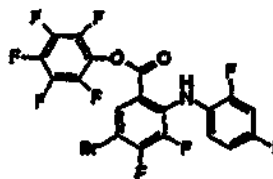
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  9,04 (ш с, 1H), 8,44 (д, 1H,  $J=7,81$ Гц), 7,74 (д, 1H,  $J=1,22$ Гц), 7,64 (дд, 1H,  $J=8,31$ ,  $J=9,96$ Гц), 7,19 (д, 1H,  $J=8,3$ Гц), 6,67 (д, 1H,  $J=11,48$ Гц), 2,22 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -97,1 (т), -155,0 (т), -160,2 (т), -165,1 (т). МС (ХІАГ) 415,8 m/z, 429,9 m/z, 447,9 m/z, 615,8 m/z.



## Приготування 36

3,4-Дифтор-2-(2-Фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

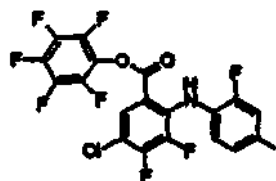
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,04 (ддд,  $J=9,3$ , 5,6, 2,2Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=10,0$ , 1,9Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (тд,  $J=9,1$ , 6,8Гц, 1H), 6,77 (тд,  $J=8,5$ , 5,1Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124,3, -125,1, -143,5, -152,6, -157,3, -162,1; МС (ХІАТ) = 557,9.



## Приготування 37

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,39 (ддд,  $J=7,1$ , 2,3, 0,7Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J=10,5$ , 1,7Гц, 1H), 7,49 (дт,  $J=7,5$ , 1,5Гц, 1H), 7,06 (тд,  $J=8,5$ , 4,4Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -120,5, -127,1, -141,5, -154,7, -159,8, -164,8; МС (ХІАТ) = 635,8, 637,8.

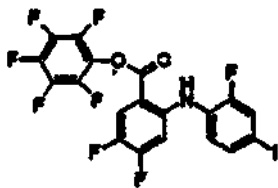


## Приготування 38

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-Фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (с, 1H), 8,10 (дд,  $J=7,5$ , 2,3Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J=10,0$ , 1,7Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,4$ , 1,1Гц, 1H), 6,76 (тд,  $J=8,3$ , 4,6Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124,6, -124,9, -140,3, -152,5, -156,8, -161,9; МС (ХІАТ) = 591,8, 593,8.

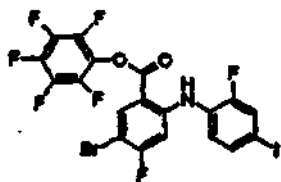
75



Приготування 39

4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

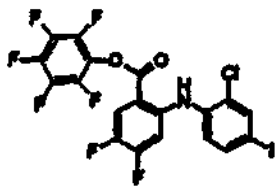
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (ш с), 8,17 (дд, 1H,  $J=10,99$ , 8,79Гц), 7,69 (дд, 1H,  $J=10,0$ , 1,95Гц), 7,63 (м, 1H), 7,38 (т, 1H,  $J=8,55$ Гц), 7,04 (кд, 1H,  $J=6,84$ , 1,47Гц).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -123,0 (т), -125,7 (п), -150,8 (м), -155,1 (д), -160,1 (т), -165,0 (т). МС (ХІАТ) 355,9 m/z, 391,9 m/z, 558,0 m/z. Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{INO}_2$ : С, 40,81; Н, 1,08; N, 2,50. Знайдено: С, 40,92; Н, 1,00; N, 2,32.



Приготування 40

5-Бром-4-Фтор-2-(2-Фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (ш с), 8,2 (дд, 1H,  $J=11,24$ , 8,79Гц), 7,9 (д, 1H,  $J=1,95$ Гц), 7,73 (дд, 1H,  $J=8,55$ , 2,2Гц), 7,45 (д, 1H,  $J=8,55$ Гц), 7,17 (дд, 1H,  $J=13,18$ , 6,83Гц).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -96,8, -122,4, -155,0, -160,0, -165,0. МС (ХІАТ) 415,8 m/z (д), 453,8 m/z (д), 617,8 m/z (д). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{INO}_2$ : С, 34,3 9; Н, 0,98; N, 2,26. Знайдено: С, 36,61; Н, 0,99; N, 2,09.

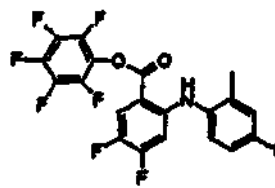


Приготування 41

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (ш с), 8,2 (дд, 1H,  $J=11,24$ , 8,79Гц), 7,9 (д, 1H, 1,95Гц), 7,73 (дд, 1H,  $J=8,55$ , 2,2Гц), 7,45 (д, 1H,  $J=8,55$ Гц), 7,17 (дд, 1H,  $J=13,18$ , 6,83Гц).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -125,5 (п), -150,1 (м), -155,1 (д), -160,0 (т), -164,9 (т). МС (ХІАТ) 355,9 m/z, 389,9 m/z, 407,9 m/z, 573,9 m/z.

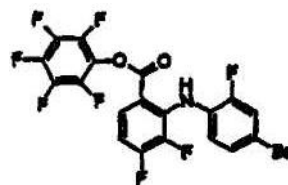
76425



Приготування 42

4,5-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер

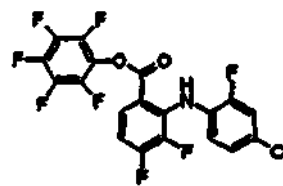
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (ш с), 8,14 (дд, 1H,  $J=11,23$ , 8,79Гц), 7,75 (д, 1H,  $J=1,46$ Гц), 7,64 (дд, 1H,  $J=8,31$ , 2,2Гц), 7,2 (д, 1H,  $J=8,31$ Гц), 6,76 (дд, 1H,  $J=13,19$ , 6,84Гц), 2,24 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -125,78 (п), -152,41 (м), -155,1 (д), -160,2 (т), -165,0 (т). МС (ХІАТ): 355,9 m/z, 369,9 m/z, 386,9 m/z (д), 554,0 m/z.



Приготування 43

2-(4-Бром-2-Фторфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

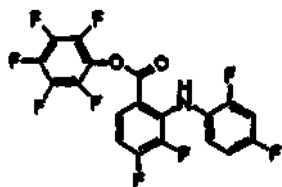
Тпл. 100,9-101,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,07 (ддд,  $J=9,3$ , 5,9, 2,0Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J=11,0$ , 2,2Гц, 1H), 7,35-7,22 (см, 2 H), 7,04 (тд,  $J=8,9$ , 2,0Гц, 1H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -125,8 (т,  $J=10,1$ Гц); -126,7 (м), -145,3 (д,  $J=20,2$ Гц), -153,3 (д,  $J=20,2$ Гц), -157,8 (т,  $J=22,7$ Гц), -162,9 (т,  $J=21,5$ Гц); МС (ХІАТ) - 510,0/512,0.



Приготування 44

2-(4-Хлор-2-Фторфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфеніловий естер

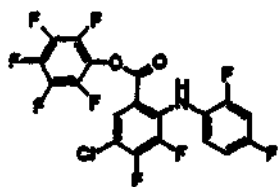
Тпл. 99,0-99,4°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,07 (ддд,  $J=9,0$ , 5,8, 2,0Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J=11,2$ , 2,2Гц, 1H), 7,30 (дт,  $J=7,3$ , 9,2Гц, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -125,6 (т,  $J=10,1$ Гц), -126,7 (м, 1H), -145,6 (д,  $J=15,2$ Гц), -153,3 (д,  $J=20,2$ Гц); -157,7 (т,  $J=22,8$ Гц), -162,8 (т,  $J=20,2$ Гц); МС (ХІАТ) = 466,0.



## Приготування 45

2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторофеніловий естер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,07 (ddd,  $J=9,0, 5,9, 2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,34-7,12 (см, 3H), 7,01 (м, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  -116,9 (с), -122,6 (т,  $J=10,1\text{Гц}$ ), -126,7 (м), -147,9 (д,  $J=20,2\text{Гц}$ ), -153,5 (д,  $J=20,2\text{Гц}$ ), -157,7 (т,  $J=22,8\text{Гц}$ ), -162,8 (т,  $J=20,2\text{Гц}$ );  $\text{MC (XIAT)} = 450,0$ .



## Приготування 46

5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторофеніловий естер

Тпл. 92,5-93,2 °C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,62 (с, 1H), 8,21 (дд,  $J=7,7, 2,1\text{Гц}$ , 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,02 (м, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  -116,7 (м), -122,4 (м), -128,1 (дд,  $J=20,2, 7,6\text{Гц}$ ), -143,4 (д,  $J=17,7\text{Гц}$ ), -153,2 (д,  $J=20,2\text{Гц}$ ), -157,4 (т,  $J=22,7\text{Гц}$ ), -162,8 (т,  $J=20,2\text{Гц}$ );  $\text{MC (XIAT)} = 483,9$ .



## Приготування 47

О-(2-Вінілоксиетил)гідроксиламін

Частина А: Синтез 2-(2-вінілоксиетокси)ізоіндол-1,3-діону

Вініловий етер етиленгліколю (9,88г, 112ммоль), трифенілфосфін (29,4г, 112ммоль), і N-гідроксифталімід (18,22г, 111,7ммоль) об'єднували в 300 мл безводного тетрагідрофурану і охолоджували до 0°C (баня з льодом). Діетилазодикарбоксилат (18,0мл, 114ммоль) додавали по краплям протягом 15хв і одержану реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури на 18г. Реакційну суміш концентрували до пасти і тверді речовини фільтрували і промивали хлороформом. Фільтрат в подальшому концентрували і знову фільтрували, промивали тверді речовини хлороформом. Розчин хлороформу, що залишився, концентрували до масла. Масло розчиняли в абсолютному етанолі (75мл). Дряпали скляним стрижнем викликаючи кристалізацію. Кристали збирали і перекристалізували з гарячого етанолу одержуючи безбарвні голки 2-(2-вінілоксиетокси)ізоіндол-1,3-діону (13,8г, 53% вихід):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 6,46 (дд,  $J=14,3, 6,7\text{Гц}$ , 1H), 4,45 (м, 2H), 4,16 (дд,  $J=14,4, 2,2\text{Гц}$ ), 4,02 (м, 3H).

Часина Б: Синтез О-(2-Вінілоксиетил)гідроксиламіну

2-(2-Вінілоксиетокси)ізоіндол-1,3-діон (13,8г, 59,2ммоль) розчиняли в дихлорметані (45мл). По краплям додавали метилгідразин (3,2мл, 60ммоль) і одержаний розчин перемішували 30хв при кімнатній температурі. Одержану суспензію розводили діетиловим етером (150мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Масло, що залишилось, переганяли (Ткип. 60-65°C @ 20мм Hg) одержуючи амін як безбарвну рідину (4,6г, 75% вихід):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,49 (дд,  $J=14,3, 6,7\text{Гц}$ , 1H), 5,59 (ш с,  $J=2\text{H}$ ), 4,19 (дд,  $J=14,3, 2,2\text{Гц}$ , 1H), 4,01 (дд,  $J=6,8, 2,2\text{Гц}$ , 1H), 3,90-3,83 (м, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,7, 86,8, 73,7, 66,0.

Сполуки приготувань 48-51 одержували за допомогою загальної методики Приготування 47, частина А.



## Приготування 48

О-(2-Метоксиетил)гідроксиламін

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,21 (ш с, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,37 (с, 3H).



## Приготування 49

3-Аміноокси-2,2-диметилпропан-1-ол

Ткип. 148°C @ 20мм Hg;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,50 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 0,86 (с, 6H).



## Приготування 50

О-(2,2-Диметил[1.3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,50 (ш с, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,04 (т,  $J=6,81\text{Гц}$ , 1H), 3,72 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H);  $\text{MC (XIAT)} = 148$ .



## Приготування 51

О-[2-(2-Метоксиетокси)етил]гідроксиламін

Ткип. 95-100°C @ 20мм Hg;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  5,96 (ш с, 2H), 3,62 (т,  $J=4,3\text{Гц}$ , 2Гц), 3,55-3,47 (м, 4H), 3,42 (м, 2H), 3,24 (с, 3H);  $\text{MC (XIAT)} = 136,1$ .



## Приготування 52

2-Амінооксиетанол

2-Амінооксиетанол одержували за методикою описаною в літературі: [Dhanak, D.; Reese, C. B. J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 1987, 2829].



## Приготування 53

## 2-Амінооксипропан-1-ол

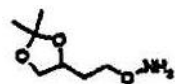
2-Амінооксипропан-1-ол одержували за методикою описаною в літературі [Cannon, J. G.; Mulligan, P. J.; Garst, J. E.; Lon r, J. P.; Heintz, S. J. Med Chem. 1973, 16, 287].  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,41 (ш с, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,58 (дд,  $J=11,7$ , 2,8Гц, 1 H), 3,52 (дд,  $J=11,7$ , 6,9Гц, 1 H), 1,02 (д,  $J=6,4$ Гц, 3 H).



## Приготування 54

## 3-Амінооксипропан-1-ол

3-Амінооксипропан-1-ол одержували за методикою описаною в літературі [Ludwig, B. J.; Reisner, D. B.; Meyer, M.; Powell, L. S.; Simet, L.; Stiefel, F. J. J. Med. Chem. 1970, 13, 60].  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (т,  $J=5,8$ Гц, 2H), 3,74 (т,  $J=5,8$ Гц, 2H), 1,85 (квінтет,  $J=5,8$ Гц, 2H).

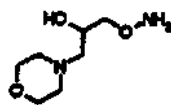


## Приготування 55

## О-(2,2-Диметил-[1,3]діоксолан-4-ілетил)гідроксиамін

До суспензії 1,2,4-бутантріолу (5,8г, 54,6ммоль), що інтенсивно перемішується, в дихлорметані (20мл) додавали 2,2-диметоксипропан (6,8мл, 54,6ммоль) і каталітичну кількість п-толуолсульфонової кислоти. Через 5 хвилин, розчин ставав гомогенним і перемішували ще протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі одержуючи (2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)етанол (7,72г, 96,7%). До розчину (2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)етанолу (6,95г, 47,5ммоль), що перемішується, трифенілфосфіну (12,5г, 47,5ммоль) і N-гідроксифталіміду у свіже-перегнаному тетрагідрофурані (200мл) при 0°C повільно додавали (протягом 20 хвилин) діетилазодикарбоксилат. Темно-червоний розчин залишали перемішуватись протягом 2 годин при 0°C і потім залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 17 годин. Жовтий розчин концентрували у вакуумі і розчиняли в хлороформі (100мл). Тверді речовини фільтрували і фільтрат концентрували. Це фільтрування повторювали двічі. Жовте масло, що залишилось очищали на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексани-етилацетат (4:1) одержуючи 2-[2-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)етокси]ізоіндол-1,3-діон (8,1г, 58,7%). До розчину 2-[2-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)етокси]ізоіндол-1,3-діону (0,86г, 2,95ммоль), що перемішується, в дихлорметані (10мл) при 0°C додавали метилгідрозин (0,16мл, 2,95ммоль). Одержаний розчин залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 3 днів. Одержану суспензію розводили діетиловим етером (20мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи О-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілетил)гідроксиамін (0,36г, 75,3%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,18 (квінт, 1H,  $J=5,9$ ), 4,07 (дд,

1H,  $J=5,9$ , 7,8), 3,86 (т, 2H,  $J=6,2$ ), 3,56 (т, 1H,  $J=7,6$ ), 1,89 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,20 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 162.



## Приготування 56

## 1-Аміноокси-3-морфолін-4-ілпропан-2-ол

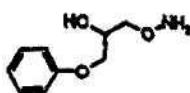
Стадія А. Синтез 2-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)ізоіндол-1,3-діону:

Триетиламін (15,0мл, 108ммоль) додавали до розчину N-гідроксифталіміду (17,1г, 105ммоль) і 4-Оксиранілметилморфоліну (14,3г, 100ммоль) в безводному диметилформаміді (200мл). Одержану темно-червону реакційну суміш нагрівали при 85°C протягом 18г. Після видалення розчинника у вакуумі, залишок розводили етилацетатом (200мл) і промивали водою (3×100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (2×75мл). Органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі (хлороформ-метанол, 19:1) одержуючи 2-(2-Гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)ізоіндол-1,3-діон (7,96г, 25% вихід):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (м, 2H), 7,77 (м, 2H), 4,26 (дд,  $J=10,8$ , 3,4Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,72 (м, 4H), 2,70-2,47 (м, 6H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 307,2.

Стадія Б. Синтез 1-аміноокси-3-морфолін-4-ілпропан-2-олу:

Розчин 2-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)ізоіндол-1,3-діону (7,96г, 26,0ммоль) в дихлорметані (50мл) охолоджували до 0°C і обробляли метилгідрозин (1,45мл, 27,3ммоль). Реакційну суміш перемішували 5хв при 0°C і 2г при кімнатній температурі. Додавали ефір (200мл), гетерогенний розчин фільтрували, і зібраний осад промивали ефіром (300мл). Ефірні розчини концентрували у вакуумі і залишок хроматографували на силікагелі. Елюювали хлороформ-метанол (4:1) одержуючи 1-аміноокси-3-морфолін-4-ілпропан-2-ол (3,21г, 70% вихід) як безбарвну тверду речовину. Перекристалізували (ефір-дихлорметан) одержуючи безбарвні голки: Тпл. 83-85°C;  $^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,96 (ш с, 2H), 4,56 (д,  $J=4,4$ Гц, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,53 (імовірно т,  $J=4,6$ Гц, 4H), 3,50-3,38 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 4H), 2,29-2,17 (м, 2H). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 47,71/47,54; Н, 9,15/9,23; N, 15,90/15,65.

Сполуки приготувань 57-62 одержували за допомогою загальної методики Приготування 56.



## Приготування 57

## 1-Аміноокси-3-феноксипропан-2-ол

Тпл. 67,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,27 (м, 2H), 6,91 (м, 3H), 6,06 (с, 2H), 5,07 (д,  $J=3,7$ Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,92 (дд,  $J=10,0$ , 4,3Гц, 1H), 3,84



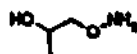
(дд,  $J=10,0$ , 6,1Гц, 1H), 3,59 (м, 2H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 183,0.



#### Приготування 58

1-Амінооксибутан-2-ол

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,49 (ш с, 2H), 3,78 (м, 1H), 3,65 (дд,  $J=11,2$ , 2,4Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 0,91 (т,  $J=7,6$ Гц, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 105,9.



#### Приготування 59

1-Амінооксипропан-2-ол

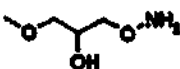
Ткип. 85-87°C @ 20мм Нг;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,96 (ш с, 2H), 4,58 (д,  $J=3,9$ Гц, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,41-3,28 (м, 2H), 0,99 (д,  $J=6,4$ Гц, 3H).



#### Приготування 60

1-Аміноокси-2-метилпропан-2-ол

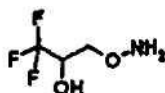
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,84 (ш с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,15 (с, 6H).



#### Приготування 61

1-Аміноокси-3-метоксипропан-2-ол

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,95 (2H, ш,  $\text{NH}_2$ ), 4,76 (1H, ш, -OH), 3,72-3,78 (1H, м), 3,36-3,46 (2H, м), 3,19-3,26 (2H, м), 3,19 (3H, с); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 121,9.



#### Приготування 62

1-Аміноокси-4,4,4-трифторбутан-2-ол

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,40 (2H, ш,  $\text{NH}_2$ ), 3,60-4,10 (3H, м); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 145,9.



#### Приготування 63

транс-(2-Амінооксиметилциклопропіл)метанол

Стадія А: До суспензії алюмогідридулітію (7,6г, 0,3моль) в тетрагідрофурані (150мл) при 0°C по краплям протягом 15 хвилин додавали діетил транс-1,2-циклопропандикарбоксилат (18,6г, 0,1моль). Одержану реакційну суміш знімали з охолоджуючої бані і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20г. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обережно гасили водою (7,7мл), 10% водним розчином гідроксиду натрію (7,7мл) і водою (23мл). Одержані тверді речовини фільтру-

вали і фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Масло, що залишилось, переганяли при пониженому тиску одержуючи транс-(2-гідроксиметилциклопропіл)метанол (7,5г, 73% вихід) як безбарвну рідину: Ткип. 142-144°C @ 20мм Нг.

Стадія Б: Розчин транс-(2-гідроксиметилциклопропіл)метанолу (7,5г, 73ммоль), трифенілфосфіну (19,3г, 73ммоль), N-гідроксифталіміду (73ммоль) в безводному тетрагідрофурані (200мл) охолоджували до 0°C і обробляли діетил азодикарбоксилатом. Одержану суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували приблизно 1/8 об'єму і фільтрували. Відфільтрований осад промивали ефіром і об'єднані розчини промивали і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в дихлорметані. Додавали етилгідазин (73ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержаний осад видаляли фільтруванням. Концентруванням фільтрату одержуючи додаткову кількість осаду, який також видаляли фільтруванням. Кінцевий фільтрат концентрували і переганяли при пониженому тиску одержуючи транс-(2-амінооксиметилциклопропіл)метанол (3,84г, 45% вихід) як безбарвне масло: Ткип. 183°C @ 20мм Нг;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (ш,  $\text{NH}_2$ ), 3,50-3,70 (2H, м), 3,30-3,42 (2H, м), 0,95-1,15 (2H, м), 0,40-0,60 (2H, м); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 117,9



#### Приготування 64

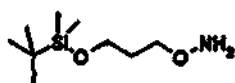
(1-Амінооксиметилциклопропіл)метанол

Стадія А: Діетил 1,1-циклопропандикарбоксилат (25г, 0,13моль) додавали по краплям протягом 1г до суспензії, що перемішується, алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (150мл) при 0°C. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником ще 18г. Суміш охолоджували до 0°C і послідовно обробляли водою (10г), потім 10% водним розчином гідроксиду натрію (10г) і водою (30г). Суміш фільтрували, і фільтрат сушили над карбонатом калію, і концентрували при пониженому тиску. Перегонка давала (1-гідроксиметилциклопропіл)метанол (8,8г, 66% вихід) як безбарвне в'язке масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,57 (4H, с), 3,26 (2H, с), 0,48 (4H, с).

Стадія Б: (1-гідроксиметилциклопропіл)метанол (4,08г, 0,04моль), N-гідроксифталімід (6,53г, 0,04моль) і трифенілфосфін (10,50г, 0,04моль) об'єднували в безводному тетрагідрофурані (100мл) і перемішували при 0°C протягом 1,5 годин. При 0°C додавали діетил азодикарбоксилат (6,97г, 0,04моль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Повторне концентрування реакційної суміші з хлороформом і, фільтрування давало осад (трифенілфосфін оксид), одержання неочищений продукт, який надалі очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали

гексан/етилацетат (3:2) одержуючи 2-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-ізоіндол-1,3-діон (5,63г, 57% вихід) як білу тверду речовину:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,85 (2H, м), 7,74-7,78 (2H, м), 4,19 (2H, с), 3,72 (2H, с), 0,63 (4H, с)

Стадія В: До розчину, що перемішується, 2-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-ізоіндол-1,3-діону (5,63г, 22,8ммоль) в дихлорметані (60мл) при 0°C додавали метилгідазин (1,1г, 23,8). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Перегонкою одержували чистий (1-Амінооксиметилциклопропіл)метанол (2,9г, 71% вихід) як безбарвне масло:  $T_{\text{кип.}}$  140°C @ 20мм Нг;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,00 (ш с,  $\text{NH}_2$ ), 3,61 (2H, с), 3,43 (2H, с), 0,49 (4H, с);  $\text{MC}$  ( $\text{XIAT}^+$ ) = 117,9.



#### Приготування 65

О-[3-(трет-

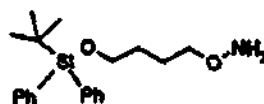
бутилдиметилсиланілокси)пропіл]гідроксиламін

Стадія А: Діізопропілетиламін (43мл, 246ммоль) додавали до розчину, що перемішується, N-гідроксифталіміду (20,6г, 123ммоль) в диметилформаміді (95мл). Через 5 хвилин, додавали 3-бромпропанол (11,5мл, 127ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 18г. Охолоджений розчин розводили етилацетатом (700мл) і промивали водою (4x500мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (2x500мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували до масла, що тверділо при стоянні, одержуючи 2-(3-гідроксипропокси)ізоіндол-1,3-діон (17,5г, 65% вихід) як жовто-коричневу тверду речовину:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 4,36 (т, 2H,  $J=5,6\text{Гц}$ ), 3,92 (т, 2H,  $J=5,9\text{Гц}$ ), 1,98 (квінтет, 2H,  $J=5,9\text{Гц}$ ).

Стадія Б: До розчину 2-(3-гідроксипропокси)ізоіндол-1,3-діону (17,5г, 79,1ммоль) і імідазолу (5,92г, 86,1ммоль) в дихлорметані (200мл) додавали хлорид трет-бутилдиметилсилілу (13,2г, 86,1ммоль). Через 30хв, реакційну суміш переносили до розділювальної воронки і збовтували з розведеною водною хлорводневою кислотою (400мл). Органічний шар промивали насиченим водним бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропокси]ізоіндол-1,3-діон (26,3г, 99% вихід) як в'язку рідину:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 4,25 (т, 2H,  $J=5,9\text{Гц}$ ), 3,77 (т, 2H,  $J=6,0\text{Гц}$ ), 1,91 (квінтет, 2H,  $J=6,1\text{Гц}$ ), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадія В: Розчин 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропокси]ізоіндол-1,3-діону (26,3г, 78,3ммоль) в дихлорметані (120мл) охолоджували до 0°C і обробляли метилгідазином (16,1г, 78,3ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 0°C і фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, розчиняли в ефірі, і виморожували (4°C) протягом ночі. Одержаний кристалічний матеріал видаляли

фільтруванням і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи О-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]гідроксиламін (15,95г, 99% вихід) як безбарвне масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,69 (ш с, 2H), 3,74 (т,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 3,67 (т,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 1,78 (квінтет,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H);  $\text{MC}$  ( $\text{XIAT}^+$ ) = 206,1. Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ : C, 52,64/52,22; H, 11,29/10,94; N, 6,82/6,46.



#### Приготування 66

О-[4-(трет-

бутилдифенілсиланілокси)бутил]гідроксиламін

Стадія А: До розчину 1,4-бутандіолу (5г, 55ммоль) в дихлорметані (10мл), що містить діізопропілетиламін (10мл) по краплям в атмосфері  $\text{N}_2$  при 18°C протягом 2г додавали трет-бутилхлордифенілсилан (5мл, 18ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували при пониженому тиску. Очищали за допомогою колонкової хроматографії з гексан/етилацетат (1/1) одержуючи 4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)бутан-1-ол (10,2г, 85% вихід) як безбарвне масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-7,71 (4H, м); 7,32-7,43 (6H, м), 3,63-3,69 (4H, м), 1,83 (1H, ш с), 1,59-1,71 (4H, м), 1,03 (9H, с).

Стадія Б: 4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)бутан-1-ол (10,0г, 30,5ммоль), трифенілфосфін (8,0г, 30ммоль) і N-гідроксифталімід (4,97г, 30,5ммоль) об'єднували в безводному тетрагідрофурані (200мл) при 0°C і одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 1 години. При 0°C додавали діетил азодикарбонат (5,31г, 30,5ммоль) і реакційну суміш залишали поступово нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в хлороформі. Утворювався осад і білу тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували і очищали колонковою хроматографією (гексан/етилацетат (3/1)) одержуючи 2-[4-(трет-

бутилдифенілсиланілокси)бутокси]ізоіндол-1,3-діон (11,06г, 77% вихід) як безбарвні кристали:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,84 (4H, с), 7,59 (4H, дд,  $J=7,6$ , 1,0Гц), 7,39-7,43 (6H, м), 4,13 (2H, т,  $J=6,4\text{Гц}$ ), 3,68 (2H, т,  $J=5,8\text{Гц}$ ), 1,67-1,78 (4H, м), 0,95 (9H, с).

Стадія В: Розчин 2-[4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)бутокси]ізоіндол-1,3-діон (11,1г, 23,4ммоль) в дихлорметані (100мл) обробляли метилгідазином. Реакційну суміш перемішували протягом ночі і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали колонковою хроматографією [гексан/етилацетат (3,5/1)] одержуючи О-[4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)бутил]гідроксиламін (7,2г, 90% вихід) як безбарвне масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-7,66 (4H, м), 7,33-7,42 (6H,

м), 3,64-3,68 (4H), 1,54-1,70 (4H, м), 1,02 (9H, с); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 344,2.



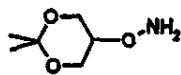
#### Приготування 67

##### 2-Аміноокси-2-метилпропан-1-ол

Стадія А: До розчину, що перемішується, т-бутил-N-гідроксикарбамату (2,38г, 17,87ммоль) в абсолютному етанолі (50мл) додавали гідроксид калію (1,2г, 21,45ммоль) і етил-2-бромізобутират (3,15мл, 21,45ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 17 годин. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат концентрували. Одержаний залишок розділяли між діетиловим етером і водою. Водні шари двічі екстрагували ефіром. Органічні шари збирали і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи етиловий естер 2-Вос-аміноокси-2-метилпропанової кислоти як прозоре масло (4,2г, 95%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (ш с, 1H), 4,16 (к, 2H, J=13,9, 6,6), 1,45 (с, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,16 (т, 3H, J=7,1); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 246,0.

Стадія Б: Етиловий естер 2-Вос-аміноокси-2-метилпропанової кислоти (2,54г, 10,27ммоль) розчиняли в свіжеперегнаному ТГФ (100мл), охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали 2,0М розчин боргідриду натрію (10,3мл, 20,54ммоль) в ТГФ. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником. Через 17 годин, реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і гасили метанолом і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розділяли між етилацетатом і 1М розчином гідроксиду натрію. Органічні шари двічі промивали 1М розчином гідроксиду натрію, двічі насиченим розчином хлориду натрію, збирали і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 2-Вос-аміноокси-2-метилпропан-1-ол (1,50г, 71%) як білу тверду речовину:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 (ш с, 1H), 3,37 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,18 (с, 6H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 204,0.

Стадія В: 2-Вос-аміноокси-2-метилпропан-1-ол (0,21г, 1,02ммоль) розчиняли в метанолі (5мл) і додавали безводний газоподібний хлорид водню протягом 1 години. Після перемішування протягом 1 години, реакційну суміш концентрували у вакуумі і одержаний залишок розводили діетиловим етером, одержуючи білі тверді речовини. Тверді речовини промивали декілька разів діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 2-аміноокси-2-метилпропан-1-ол як гідрохлоридну сіль (0,091г, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,61 (с, 2H), 1,16 (с, 6H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 105,9.



#### Приготування 68

##### O-(2,2-Диметил-[3,3]діоксан-5-іл)гідроксиламін

Стадія А: 2,2-Диметил[1,3]діоксан-5-ол одержували як описано раніше [Forbes, D.C. et al.; *Synthesis*; 1998, 6, 879-882].  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  4,91 (д, 1H, J=5,1), 3,70-3,75 (м, 2H),

3,41-3,46 (м, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,24 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ )=132,9.

Стадія Б: До розчину, що перемішується, 2,2-диметил[1,3]діоксан-5-олу (1,50г, 11,35ммоль), N-гідроксифталіміді (1,85г, 11,35ммоль) і трифенілфосфіну (2,98г, 11,35ммоль) в безводному тетрагідрофурані (30мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали діетил азодикарбоксилат (2,3мл, 14,75ммоль). Одержаний розчин залишали нагріватись до кімнатної температури. Після перемішування протягом 3 годин, суміш концентрували у вакуумі і додавали хлороформ одержуючи білі тверді речовини. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат збирали і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (4:1 гексан/етилацетат) одержуючи 2-(2,2-диметил[1,3]діоксан-5-ілокси)ізоіндол-1,3-діон як прозорі кристали (1,74г, 55% після 2 стадій):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,83 (с, 4H), 4,11-4,12 (м, 1H), 4,04-4,09 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,25 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 278,0.

Стадія В: До розчину, що перемішується, 2-(2,2-диметил[1,3]діоксан-5-ілокси)ізоіндол-1,3-діону (1,72г, 6,20ммоль) в дихлорметані (15мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту додавали метилгідазин (0,36мл, 6,82ммоль) і залишали нагріватись до кімнатної температури. Після перемішування протягом двох годин реакційну суміш концентрували у вакуумі і додавали діетиловий етер. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат збирали і концентрували одержуючи O-(2,2-диметил[1,3]діоксан-5-іл)гідроксиламін як жовте масло (0,97г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  5,98 (ш с, 2H), 3,84-3,87 (м, 2H), 3,66-3,68 (м, 2H), 3,30-3,35 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,22 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 147,9.



#### Приготування 69

##### O-(2,2,5,5-Тетраметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін

Стадія А: До розчину, що перемішується, N-гідроксифталіміду (Aldrich, 1,63г, 10,0ммоль) в безводному етанолі (50мл) додавали 1-бром-3-метилбут-2-ен (Aldrich, 1,4мл, 12,0ммоль) і гідроксид калію (0,67г, 12,0ммоль). Після чого реакційну суміш залишали перемішуватись при  $50^\circ\text{C}$  протягом 4 годин, її концентрували у вакуумі і потім розчиняли в етилацетаті і розділяли з водою. Органічний шар двічі промивали водою, двічі насиченим розчином хлориду натрію, збирали і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину. Зібрану тверду речовину очищали на колонці з силікагелем використовуючи 10% метанол в дихлорметані одержуючи 2-(3-метилбут-2-енілокси)ізоіндол-1,3-діон (0,53г, 23%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,81 (с, 4H), 5,38 (т, 1H, J=1,5), 4,57 (д, 2H, J=7,6), 1,67 (с, 3H), 1,62 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ )=232,0.

Стадія Б: 2-(3-Метилбут-2-енілокси)ізоіндол-1,3-діон розчиняли в т-бутанол/ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  розчині (10мл/3мл/1мл) і додавали N-метилморфолін N-оксид (0,085г, 0,73ммоль) і каталітичну кількість дигідрату осміату калію. Після перемішування про-

тягом 17 годин реакційну суміш розводили насиченим розчином метабісульфіту натрію і розділяли з етилацетатом. Органічний шар двічі промивали насиченим розчином метабісульфіту натрію, двічі насиченим розчином хлориду натрію, збирали і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 2-(2,3-дигідрокси-3-метилбутоксид)ізоіндол-1,3-діон як прозоре масло, до якого додавали дихлорметан (10мл), 2,2-диметоксипропан (0,12мл, 0,75ммоль) і каталітичну кількість п-толуолсульфонову кислоту. Після перемішування протягом 17 годин, реакційну суміш концентрували у вакуумі, і розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар двічі промивали водою, один раз насиченим розчином хлориду натрію, збирали і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 2-(2,2,5,5-тетраметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон як світло-коричневу тверду речовину (0,158г, 77,1%):  $^1\text{H}$  ЯМР. (400МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,82 (с, 4H), 4,12-4,26 (м, 2H), 4,04-4,07 (м, 1H), 1,22 (с, 9H), 1,17 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).

Стадія В: 2-(2,2,5,5-Тетраметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон (0,158г, 0,52ммоль) розчиняли в дихлорметані (3мл), охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали метилгідрозин (30мкл, 0,57ммоль). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили діетиловим етером і тверді речовини відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи 0-(2,2,5,5-тетраметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін як жовте масло (0,042г, 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,06 (ш с, 2H), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,50-3,59 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,94 (с, 3H);  $\text{MC}$  ( $\text{XIAT}^+$ )=176,9.



#### Приготування 70

(S)-(+)-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол

Стадія А: До суспензії, що перемішується, D-маніту (1,82г, 10,0ммоль) в тетрагідрофурані (21мл) і диметилформаміді (9мл) при кімнатній температурі додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (0,02г, 0,1ммоль) після чого 2,2-диметоксипропан (2,8мл, 0,023ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18г при кімнатній температурі, потім додавали 2,2-диметоксипропан (0,3мл, 2,4ммоль). Суспензію нагрівали до  $40-45^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 2 годин. Для нейтралізації кислоти додавали бікарбонат натрію (1,8г, 0,016ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Надлишок  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  відфільтровували і промивали тетрагідрофураном (5мл). Фільтрат концентрували. До світло-жовтого масла, що залишилось, додавали толуол (15мл) і суміш перемішували при  $3-5^\circ\text{C}$  до утворення світло-жовтої желатиноподібної твердої речовини. Тверду речовину фільтрували і промивали гексаном (2×5мл). Продукт сушили у вакуумній печі протягом 18г одержуючи 1,2:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-

маніт (1,24г, 47,3%) як майже-білу тверду речовину, Тпл.  $110-113^\circ\text{C}$ .

Стадія Б: До розчину 1,2:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніту (50г, 0,191ммоль) у воді (700мл), додавали твердий бікарбонат натрію (20г). Одержаний розчин перемішували доки всі тверді речовини не розчинились, і потім охолоджували на бані з льодом. До розчину порціями повільно додавали твердий періодат натрію (81,5г, 0,381ммоль). Спостерігалось виділення газу. Білу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали твердий хлорид натрію (30г) і суміш перемішували протягом 15хв. Білу тверду речовину відфільтровували. Фільтрат охолоджували на бані з водою. Повільно додавали твердий боргидрид натрію. Виділявся газ. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш молочного кольору ставала прозорим розчином. Водний розчин екстрагували дихлорметаном (3×). Органічний розчин промивали водним розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі одержуючи (S)-(+)-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол як безбарвне масло, яке сушили при високому вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі, 34,82г (60%);  $\text{MC}$  ( $\text{XIAT}^+$ ) = 133 ( $\text{M}^+ + 1$ ).



#### Приготування 71

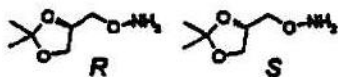
(R)-(+)-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол

Стадія А: До розчину L-аскорбінової кислоти (83,9г, 0,477ммоль) у воді (600мл) додавали Pd/C (10%, 8,3г). Суміш піддавали гідруванню в апараті Парра при 48псі,  $18^\circ\text{C}$  протягом 62 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи L-гулоновий  $\gamma$ -лактон (81,0г, 96%) як майже-білу тверду речовину, після висушування при  $50^\circ\text{C}$  у вакуумі протягом 18 годин: Тпл.  $182-184^\circ\text{C}$ .

Стадія Б: L-Гулоновий  $\gamma$ -лактон (25,0г, 140,3ммоль) розчиняли в суміші тетрагідрофуран (140мл) і диметилформамід (200мл). Додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (2,67г, 14,0ммоль) і реакційну суміш охолоджували до  $0-5^\circ\text{C}$  на бані з льодом. По краплям додавали 2,2-диметоксипропан (22,4мл, 182,4ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш нейтралізували твердим карбонатом натрію (24,0г), і перемішували протягом 1 години. Тверду речовину фільтрували і промивали тетрагідрофураном. ТГФ видаляли у вакуумі, і ДМФА відганяли при високому вакуумі. Одержану оранжеву тверду речовину обробляли толуолом (300мл), фільтрували, промивали толуолом (20мл) і сушили у вакуумній печі при  $40^\circ\text{C}$  протягом 3 днів, одержуючи 5,6-Ізопропіліден-L-гулонові кислоти  $\gamma$ -лактон (28,9г, 94%) як блідо-оранжеву тверду речовину: Тпл.  $155-158^\circ\text{C}$ ;  $\text{MC}$  ( $\text{XIAT}^+$ ) = 219,0 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Стадія В: До суспензії, що перемішується, 5,6-О-ізопропіліден-L-гулоно-1,4-лактон (15,16г,

69,5ммоль) у воді (0,3л) маленькими порціями при 3-5°C додавали твердий періодат натрію. рН суміш доводили до 5,5 використовуючи водний розчин гідроксиду натрію. Суспензію перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім насиченим хлоридом натрію (20,0г) і фільтрували. До фільтрату при 3-5°C маленькими порціями додавали боргідрид натрію (10,5г, 0,278ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18г при кімнатній температурі. Додавали ацетон (100мл) для руйнування надлишку боргідриду натрію, і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Ацетон видаляли при пониженому тиску і водний залишок екстрагували дихлорметаном (3×300мл) і EtOAc (3×300мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали одержуючи (R)-(+)-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол (5,07г, 55,7%) як безбарвну прозору рідину: МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 132,9 (М<sup>+</sup>+1).



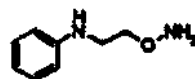
#### Приготування 72

Одержання (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін і (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін одержували з (S)-(+)-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанолу і (R)-(-)-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанолу за наступною методикою:

Стадія А: 3л круглодонну колбу споряджену механічною мішалкою і воронкою для додавання додавали N-гідроксифталімід (68,0г, 0,416ммоль) і тетрагідрофуран (1,2л) в атмосфері азоту. До цього розчину додавали трифенілфосфін (109,2г, 0,416ммоль) і (R)-або (S)-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол (55,0г, 0,416ммоль). Суміш охолоджували до 3-5°C і по краплям додавали діетил азодикарбоксилат (85,2мл, 0,541ммоль), в цей час підтримували температуру нижче 15°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Тетрагідрофуран випарювали при пониженому тиску. До оранжевої твердої речовини додавали дихлорметан (0,5л) і суміш перемішували протягом 1г. Білу тверду речовину (Ph<sub>3</sub>PO) фільтрували і промивали дихлорметаном (0,1л). Розчинник видаляли і до одержаної твердої речовини додавали етанол (0,5л). Суміш перемішували протягом 2г при 3-5°C. Білу тверду речовину фільтрували, промивали маленькою кількістю холодного EtOH і сушили у вакуумі печі при 40°C одержуючи (S)- або (R)-2-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон (112,5г, 97%) як білу тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 3,96 (м, 1H), 4,15 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,84 (м, 2H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 278 (М<sup>+</sup>+1).

Стадія Б: До розчину, що перемішується, (S)- або (R)-2-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)ізоіндол-1,3-діоне (74,9г, 0,27ммоль) в дихлорметані (480мл) при 3-5°C по краплям дода-

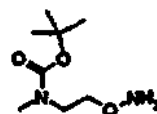
вали метилгідразин (15,8мл, 0,29ммоль). Суспензія змінювала свій колір з жовтої на білу. Охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі. Одержану суспензію концентрували на роторному випаровувачі. До білої твердої речовини додавали ефір (0,5л) і одержану суміш перемішували протягом 1,5г при кімнатній температурі. Білий осад фільтрували і промивали ефіром (0,2л). Фільтрат концентрували на роторному випаровувачі одержуючи (S)- або (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (39,0г, 98,3%): <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 3,73 (м, 3H), 4,05 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 5,39 (м, 2H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 148,1 (М<sup>+</sup>+1).



#### Приготування 73

O-(2-Феніламіноетил)гідроксиламін; гідрохлорид

O-(2-Феніламіноетил)гідроксиламін одержували з 2-Феніламіноетанолу за допомогою загальної методики Приготування 48 і виділяли як гідрохлоридну сіль осадженням ефірним розчином хлороводню. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,12 (т, J=7,7Гц, 2H), 6,72-6,61 (м, 3H), 4,16 (т, J=5,4Гц, 2H), 3,35 (т, J=5,4Гц, 2H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 153,1 (М<sup>+</sup>+1).



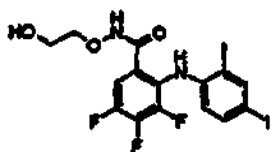
#### Приготування 74

(2-Амінооксиетил)метилкарбаїнова кислота трет-бутиловий естер Стадія А: (2-Гідроксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер одержували як було описано в: [Mewshaw, R. E.; et al J. J. Med. Chem. 1999, 42, 2007].

Стадія Б: Діетилазодикарбоксилат додавали по краплям протягом 45 хвилин до розчину, що перемішується, (2-гідроксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (7,10г, 40,5ммоль), N-гідроксифталіміду (7,17г, 44,0ммоль) і трифенілфосфіну (11,5г, 43,8ммоль) в тетрагідрофурані (150мл). Одержану реакційну суміш перемішували 22г при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі до густого масла. Додавали хлороформ (200мл) і одержаний розчин охолоджували до початку кристалізації діетил 1,2-гідразиндикарбоксилату. Осад фільтрували і фільтрат концентрували і надалі розводили гексанами. Додавали один кристал трифенілфосфіноксиду. Одержані кристали трифенілфосфіноксиду видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі і хроматографували на силікагелі одержуючи [2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)етил]метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (12,8г, 98% вихід) як безбарвне масло: <sup>1</sup>H ММР (400МГц, DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (ш с, 4H), 8,55 (ш с, H), 4,24 (т, J=5,5Гц, 2 H), 3,50 (ш т,

$J=5,4\text{Гц}$ , 2Н), 2,92 і 2,88 (ш с, 3Н), 1,39 і 1,36 (ш с, 9Н).

Стадія В: Розчин [2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)-етил]метилкарбамінової кислоти трет-бутилового естеру (4,50г, 14,0ммоль) в дихлорметані (40мл) обробляли метилгідразинном (0,78мл, 14,7ммоль) і реакційну суміш перемішували 6г при кімнатній температурі. Додавали діетиловий етер (80мл) і гетерогенний розчин залишали стояти ніч. Осад видаляли фільтруванням і промивали ефіром (80мл). Фільтрат в подальшому концентрували і одержаний осад фільтрували і другий фільтрат концентрували одержуючи 2-Амінооксиетил)метилкарбамінової кислоти трет-бутиловий естер (2,83г) як в'язке масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (т,  $J=5,2\text{Гц}$ , 2Н), 5,45 (ш с,  $\text{NH}_2$ ), 3,46 і 3,42 (ш с, 2Н), 2,86 (ш с, 3Н), 1,25 (ш с, 9Н); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 191,1.



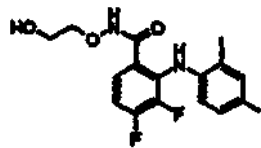
#### Приклад 1

3,4,5-Трифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Стадія А: До розчину, що містить, 2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3,4,5-трифтор-бензойну кислоту (3,60г, 8,84ммоль), О-(2-вінілоксиетил)гідроксиламін (1,09г, 10,5ммоль) і діізопропілетиламін (2,80мл, 16,0ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали бензотриазол-1-іл-оксис-трис-піролідинофосфонію гексафторфосфат (5,26г, 10,1ммоль). Одержаний розчин перемішували 90хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили ефіром (100мл) і промивали водою (3×50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід (3,17г, 73 %) як блідо-жовту піну.

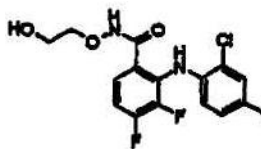
Стадія Б: Розчин 2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-вінілоксиетокси)бензаміду (3,00г, 6,09ммоль) в етанолі (80мл) обробляли 1М водною хлорводневою кислотою (16мл, 16ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 2,5г при кімнатній температурі. Додавали воду (50мл) і суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали етанол-вода (1:1, 150мл) і перекристалізували з метанол-ацетон одержуючи N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3,4,5-трифторбензамід (2,12г, 75%): Тпл. 205-207°C (роз);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,85 (ш с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,54 (дд,  $J=8,9$ , 8,7Гц, 1 Н), 7,47 (д,  $J=1,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,32 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 1Н), 6,41 (дд,  $J=8,1$ , 5,0Гц, 1Н), 4,69 (ш с, 1Н), 3,79 (ш с, 2Н), 3,52 (ш с, 2Н), 2,20 (с, 3Н); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 467,1; МС ( $\text{XIAT}$ ) = 465,1; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 41,22/41,28; Н, 3,03/2,91; N, 6,01/5,79.

Сполуки Прикладів 2-11 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 1.



#### Приклад 2

3,4-Дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід Тпл. 181-183°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,87 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,40 (дд,  $J=7,3$ , 6,6Гц, 1Н), 7,35 (дд,  $J=8,3$ , 1,7Гц, 1Н), 7,16 (дт,  $J=7,3$ , 9,3Гц, 1Н), 6,46 (дд,  $J=8,5$ , 5,6Гц, 1Н), 4,70 (ш с, 1Н), 3,81 (ш с, 2Н), 3,54 (ш с, 2Н), 2,21 (с, 3Н); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 449,1; МС ( $\text{XIAT}$ ) = 447,1; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 42,88/42,94; Н, 3,37/3,39; N, 6,25/6,05.

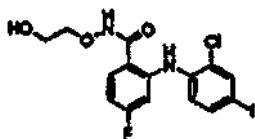


#### Приклад 3

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Спосіб А: За допомогою загальної методики Прикладу 1: Тпл. 173-175°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,93 (ш с, 1Н), 8,85 (ш с, 1Н), 7,76 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,48 (дд,  $J=8,6$ , 1,7Гц, 1Н), 7,44 (дд,  $J=8,5$ , 6,2Гц, 1Н), 7,25 (дт,  $J=8,5$ , 9,3Гц, 1Н), 6,58 (дд,  $J=8,5$ , 6,4Гц, 1Н), 4,70 (ш с, 1Н), 3,86 (ш с, 2Н), 3,56 (ш д,  $J=3,9\text{Гц}$ , 2Н); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 469,0; МС ( $\text{XIAT}$ ) = 467,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 38,45/38,60; Н, 2,58/2,53; N, 5,98/5,91; F, 8,11/8,08; I 27,08/27,43.

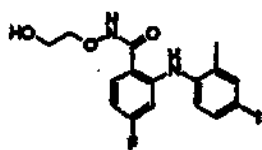
Спосіб Б: До розчину 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфенілового естеру (10,1г, 17,4ммоль) в безводному диметилформаміді (36мл) додавали 2-(аміноокси)етанол (1,6г, 20,8ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (6,0мл, 34,8ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Реакційну суміш концентрували до 20% об'єму потім розводили етилацетатом (360мл). Одержаний розчин промивали водою (6×60мл) і водним розчином хлориду натрію (2×60мл). Органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину, яку очищали на силікагелі, елюювали етилацетат-метанол (9:1) одержуючи 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід (7,31г, 90%) як білу тверду речовину. Перекристалізували з метанол одержуючи аналітично чистий матеріал, що ідентичний у всіх відношеннях матеріалу одержаному Спосібом А.



## Приклад 4

2-(2-Хлор-4-йодФеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

$^1\text{H}$  MMR (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,88 (ш с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,60 (дд, J=8,5, 1,9Гц, 1H), 7,31 (д, J= 8,3Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,7, 2,5Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5Гц, 1H), 4,73 (ш с, 1H), 3,90 (т, J=4,6Гц, 2H), 3,60 (ш т, J=4,2Гц, 2 H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 451,0; МС (ХІАТ $^-$ ) = 449,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 39,98/40,07; Н, 2,91/2,83; N, 6,22/6,11.



## Приклад 5

4-Фтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,16 (ш с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,60 (д, J=1,7Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,4, 1,7Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,8, 6,6Гц, 1H), 7,02 (д, 8,3Гц, 1H), 6,59 (дд, J=12,2, 2,4Гц, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,08 (т, J=4,2Гц, 2H), 3,80 (т, J=4,2Гц, 2H), 2,22 (с, 3H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 431,0; МС (ХІАТ $^-$ ) = 429,0.

## Приклад 6

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-триФтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Вихід: 96%; Тпл. 183-184,5°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=1,7Гц), 7,58 (м, 1H), 7,44 (дд, 1H, J=8,5, 2,0Гц), 6,54 (дд, 1H, J=8,5, 5,4Гц), 4,70 (широкий с, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,54 (с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -137,03 (д, 1F, J=20,2Гц), -141,04 (с, 1F), -154,73 (с, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 486,9 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 484,9 (M-1, 50), 424,9 (100); ІЧ (KBr) 3337 (О-Н розтягнутий), 1652 (СО розтягнутий), 1502 $\text{cm}^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 37,02/37,16; Н, 2,28/2,29; N, 5,76/5,49.

## Приклад 7

5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йодфеніламіно)бензамід

Вихід: 21%; Тпл. 174-176°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,72 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,53 (д, 1H, J=7,1Гц), АВ [7,43 (д, 2H, J=8,3Гц), 6,63 (д, 2H, J=7,6Гц)], 4,67 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,49 (с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -134,59 (с, 1F), -139,07 (д, 1F, J=17,7Гц); МС (ХІАТ $^+$ ) 469,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 467,0 (M-1, 40), 406,9 (100); N (KBr) 1636 $\text{cm}^{-1}$  (C=O розтягнутий). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 38,45/38,61; Н, 2,58/2,43; N, 5,98/5,94.

## Приклад 8

4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Вихід: 96%; Тпл. 117-119°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=10,5Гц), 7,60 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,27 (м, 1H), 6,84 (д, 1H, J=11,2Гц), 6,70 (м, 1H), 4,73 (широкий с, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,60 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -106,74 (с, 1F), -124,58 (с, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 435,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 433,0 (M-1, 82), 373,0 (100); ІЧ (KBr) 1638 (C=O розтягнутий), 1597 $\text{cm}^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 41,49/41,52; Н, 3,02/2,97; N, 6,45/6,18.

## Приклад 9

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Спосіб А: За допомогою загальної методики Прикладу 32. Вихід: 54%; Тпл. 155-156°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H, J=11,0, 1,5Гц), 7,36 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 6,65 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,55 (с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -128,18 (с, 1F), -133,11 (с, 1F), -144,16 (с, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 453,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 451,0 (M-1, 100); ІЧ (KBr) 3349 (О-Н розтягнутий), 1641 (C=O розтягнутий), 1610 $\text{cm}^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,84/39,99; Н, 2,67/2,81; N, 6,20/6,20.

## Приклад 10

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Вихід: 96%; Тпл. 180-180,5°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,34 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,72 (м, 1H), 4,70 (широкий с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,55 (с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -127,72 (с, 1F), -134,13 (с, 1F), -140,35 (д, 1F, J=17,7 Гц); МС (ХІАТ $^+$ ) 487,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 484,9 (M-1, 63), 424,9 (100); ІЧ (KBr) 3333 (О-Н розтягнутий), 1643 (C=O розтягнутий), 1609, 1490 $\text{cm}^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 37,02/37,30; Н, 2,28/2,23; N, 5,76/5,69.

## Приклад 11

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Вихід: 100%; Тпл. 189-190°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=6,1Гц), 7,57 (д, 1H, J=10,7Гц), 7,34 (д, 1H, J=7,8Гц), 6,73 (м, 1H), 4,70 (широкий с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,54 (с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -126,43 (с, 1F), -127,65 (с, 1F), -140,20 (д, 1F, J=17,7Гц); МС (ХІАТ $^+$ ) 533,0 (95), 531,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 531,0 (40), 529,0 (M-1, 42), 470,9 (95), 468,9 (100); ІЧ (KBr) 3341 (О-Н розтягнутий), 1647 (C=O розтягнутий), 1606, 1509, 1484 $\text{cm}^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 33,93/33,89; Н, 2,09/2,02; N, 5,27/5,13.

## Приклад 12

4,5-Дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

До розчину 4,5-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфенілового естеру (2,96г, 0,533ммоль) в диметилформаміді додавали діізопропілетиламін (0,184мл, 1,1ммоль). Після цього реакційну суміш перемішували протягом ночі, реакційну суміш концентрували.

ли до приблизно половини об'єму. Розчин розводили ефіром (30мл), потім промивали водою (4×10мл) і водним розчином хлориду натрію (10мл). Ефірний шар сушили над сульфатом магнію і одержану суміш фільтрували. Розчинник фільтрату видаляли у вакуумі одержуючи маслянисту тверду речовину. Маслянисту тверду речовину очищали за допомогою флеш хроматографії (35г силікагелю), використовуючи в якості елюенту градієнт етилацетат в гексанах. Розчинник видаляли у вакуумі одержуючи тверду речовину, яку сушили у вакуумному наносі протягом ночі. Перекристалізували з гексани-ацетон одержуючи 4,5-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід як тверду речовину (0,107г, 45 % вихід): Тпл. 151,2-152,5°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  9,22 (ш с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,53 (дд, 1H, J=8,3, 1,95Гц), 7,14 (д, 1H, J=8,3Гц), 6,41 (м, 1H), 4,03 (т, 2H, J=4,4Гц), 3,69 (т, 2H, J=4,88Гц), 2,23 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -132,75, -152,61; МС 478,9 m/z (ХІАТ<sup>+</sup>); 476,9 m/z (ХІАТ<sup>-</sup>). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 42,88; Н, 3,39; N, 6,25. Знайдено: С, 42,79; Н, 3,19; N, 6,02.

Сполуки Прикладів 13-20 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 12.

#### Приклад 13

5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 208,2-209,6°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  8,62 (ш с, 1H), 7,79 (дд, 1H, J=7,08, 1,47Гц), 7,55 (с, 1H), 7,42 (д, 1H, J=8,79Гц), 6,65 (дд, 1H, J=8,30, 5,86Гц), 4,02 (т, 2H, J=4,64Гц), 3,67 (т, 2H, J=4,64Гц), 2,32 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -126,85, -139,3 (д, J=15,16Гц). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 36,46; Н, 2,68; N, 5,31; F, 7,21; Br, 15,16; I, 24,08. Знайдено: С, 36,67; Н, 2,62; N, 5,23; F, 7,23; Br, 15,32; I, 23,3.

#### Приклад 14

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 190,2-200,2°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  11,11 (ш с, 1H), 8,92 (ш с, 1H), 7,84 (дд, 1H, J=6,84, 2,2Гц), 7,76 (д, 1H, J=1,95Гц), 7,54 (дд, 1H, J=8,54, 6,59Гц), 6,77 (дд, 1H, J=8,54, 6,59Гц), 4,40 (т, 2H, J=4,39Гц), 3,69 (т, 2H, J=4,89Гц).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -126,16, -137,47 (д, J=17,69Гц); МС 546,9 m/z, 548,9 m/z (АТ<sup>+</sup>); 544,9 m/z, 546,9 m/z (АТ). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 32,91; Н, 2,03; N, 5,12; F, 6,94; Br, 14,58; I, 23,18. Знайдено: С, 32,94; Н, 1,95; N, 5,30; F, 6,87; Br, 14,79; I, 22,91.

#### Приклад 15

5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 199,1-200,8°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  8,57 (ш с, 1H), 7,68 (дд, 1H, J=7,32, 2,2Гц), 7,55 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=8,3, 1,71Гц), 6,64 (дд, 1H, J=8,3, 5,86), 4,02 (т, 2H, J=4,63Гц), 3,67 (т, 2H, J=4,88Гц), 2,32 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -134,75, -139,56 (т, J=15,17Гц); МС 483,0 m/z (АТ<sup>+</sup>); 481,0 m/z (АТ<sup>-</sup>). Елементний аналіз розраховано для

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,82; Н, 2,92; N, 5,8; F, 7,87; Cl, 7,35; I, 26,29. Знайдено: С, 39,91; Н, 2,92; N, 6,0; F, 7,91; Cl, 7,39; I, 27,06.

#### Приклад 16

5-Бром-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 154,4-156,4;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  9,42 (ш с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=7,57Гц), 7,66 (д, 1H, J=1,46Гц), 7,56 (дд, 1H, J=8,3, 2,2Гц), 7,16 (д, 1H, J=8,55Гц), 6,8 (дд, 1H, J=11,72, 6,59Гц), 4,04 (т, 2H, J=7,9, 4,4Гц), 3,69 (т, 2H, J=6,84, 4,64Гц), 2,23 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -103,3; МС 508,9 m/z, 510,9 m/z (АТ<sup>+</sup>); 506,9 m/z, 508,9 m/z (АТ<sup>-</sup>). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrFIN}_2\text{O}_3$ : С, 37,75; Н, 2,97; N, 5,50. Знайдено: С, 37,68; Н, 2,7; N, 5,31.

#### Приклад 17

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  11,01 (ш с, 1H), 9,53 (ш с, 1H), 7,79 (ш с, 1H), 7,67 (ш с, 1H), 7,59 (ш д, 1H, J=7,82Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,55Гц), 7,26 (ш с, 1H), 4,03 (ш с, 2H), 3,7 (ш с, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -132,54, -149,93; МС 469,0 (АТ<sup>+</sup>); 467,0 (АТ<sup>-</sup>).

#### Приклад 18

4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 189,6-190,6 С;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  11,00 (ш с, 1H), 9,39 (ш с, 1H), 7,65 (дд, 1H, J=11,23, 8,79Гц), 7,59 (дд, 1H, J=10,26, 1,96Гц), 7,51 (м, 1H), 7,31 (т, 1H, J=8,8Гц), 7,13 (м, 1H), 4,02 (т, 2H, J=4,64Гц), 3,69 (т, 2H, J=4,89Гц);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -125,9 (д, J=50,55Гц), -132,74, -151,05; МС 453,0 m/z (АТ<sup>+</sup>); 451,0 m/z (АТ<sup>-</sup>). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,84; Н, 2,67; N, 6,20. Знайдено: С, 40,22; Н, 2,62; N, 6,03.

#### Приклад 19

5-Бром-4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 173-175 С;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  9,59 (ш с), 7,89 (д, 1H, J=7,57Гц), 7,62 (дд, 1H, J=10,26, 1,95Гц), 7,55 (м, 1H), 7,34 (т, 1H, J=8,64Гц), 7,03 (д, 1H, J=11,48Гц), 4,04 (4 2H, J=4,39Гц), 3,70 (д, 2H, J=4,64Гц);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -103,07, -124,7 (д, J=53,1Гц); МС 512,8 m/z, 514,8 m/z (АТ<sup>+</sup>); 510,9 m/z, 512,9 m/z (АТ<sup>-</sup>). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3 \cdot 0,17\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0,13\text{C}_6\text{H}_{14}$ : С, 36,66; Н, 2,84 N, 5,19. Знайдено: С, 36,65; Н, 2,57; N, 5,16.

#### Приклад 20

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл.=178-181°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,00 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=7,1), 7,47 (д, 1H, J=8,5), 6,66 (т, 1H, J=7,6), 4,70 (ш с, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,56 (м, 2H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 502,9/504,9. Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С 35,81/35,69, Н 2,20/2,25, N 5,57/5,22, F 7,55/7,72.

Сполуки Прикладів 21-24 і 26-27 одержували за загальною методикою Прикладу 38.

#### Приклад 21



### 3.4.5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл.=185-187°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,79 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,30 (д, 1H,  $J=8,5$ ), 6,60-6,55 (м, 1H), 4,69 (ш с, 1H), 3,80 (ш с, 2H), 3,50 (ш с, 2H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 471,0. Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 38,32/38,38; Н, 2,36/2,15; N, 5,96/5,76; F, 16,16/15,87.

#### Приклад 22

### 2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 146,1-146,4°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,82 (1H, с), 8,71 (1H, с), 7,47 (1H, дд,  $J=11,1$ Гц, 2,1Гц), 7,30-7,40 (1H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 6,76-6,81 (1H, м), 4,69 (1H, ш с), 3,80 (2H, т,  $J=4,0$ Гц), 3,52 (2H, т,  $J=4,0$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{BrN}_2\text{O}_3$ : С, 44,47/44,58; Н, 2,99/2,88; N, 6,91/6,72; F, 14,07/14,01; Br, 19,72/19,60.

#### Приклад 23

### 2-(4-Бром-2-Фторфеніламіно)-4,5-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 190,8-192,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (ш с, 1H), 7,67 (1H, дд,  $J=11,48$ Гц, 8,79Гц), 7,48 (2H, м), 7,37 (1H, м), 7,12 (1H, м), 4,05 (2H, т,  $J=4,64$ Гц), 3,71 (2H, т,  $J=4,64$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 44,47/45,55; Н, 2,99/2,98; N, 6,91/6,29.

#### Приклад 24

### 2-(4-Хлор-2-Фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 142,1-142,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (1H, с), 8,72 (1H, с), 7,36-7,39 (2H, м), 7,16 (1H, дд,  $J=16,5$ Гц, 9,4Гц), 7,07 (1H, дд,  $J=8,5$ Гц, 1,3 Гц), 6,82-6,88 (1H, м), 4,69 (1H, ш с), 3,80 (2H, т,  $J=4,6$ Гц), 3,52 (2H, т,  $J=4,6$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 49,95/50,18; Н, 3,35/3,21; N, 7,77/7,70; F, 15,80/15,70; Cl 9,83/9,94.

#### Приклад 25

### 3,4-Дифтор-2-(2-фторфеніламіно)-N-(2-гідрокси-етокси)бензамід

Одержували з 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)бензаміду використовуючи загальну методику Прикладу 86. Тпл. 129,6-130,4°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,85 (1H, с), 8,72 (1H, с), 7,36-7,39 (1H, м), 6,82-7,18 (5H, м), 4,69 (1H, ш с), 3,82 (2H, т,  $J=4,7$ Гц), 3,53 (2H, т,  $J=4,7$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 55,22/55,16; Н, 4,02/3,97; N, 8,59/8,51; F, 17,47/17,15.

#### Приклад 26

### 5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 161,6-162,4°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (1H, с), 8,69 (1H, с), 7,56 (1H, дд,  $J=7,5$ Гц, 1,9Гц), 7,21-7,27 (1H, м), 6,94-7,06 (1H, м), 6,89-6,92 (1H, м), 4,69 (1H, ш с), 3,81 (2H, т,  $J=4,6$ Гц), 3,53 (2H, т,  $J=4,6$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 47,57/47,74; Н, 2,93/2,83; N, 7,40/7,31; F, 20,07/19,76; Cl, 9,36/9,39.

#### Приклад 27

### 2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиетокси)бензамід

Тпл. 141,1-141,6°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,84 (1H, с), 8,73 (1H, с); 7,34-7,37 (1H, м), 7,11-7,27 (1H, м), 7,04-7,09 (1H, м), 6,89-6,99 (2H, м), 4,70 (1H, ш с), 3,82 (2H, т,  $J=4,9$ Гц), 3,53 (2H, т,  $J=4,8$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 52,33/52,34; Н, 3,51/3,39; N, 8,14/8,01; F, 22,07/21,93.

#### Приклад 28

### 4-Фтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Стадія А: До суміші 4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти (3,32г, 8,95ммоль) в дихлорметані при кімнатній температурі додавали діізопропілетиламін (2,82мл, 16,2ммоль). До одержаного розчину додавали О-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]гідроксиламін (2,19г, 10,65ммоль) і РубОР. Після 1,5г перемішування, розчин розводили ефіром (100мл) і промивали водою (3×50мл) і водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили над сульфатом магнію і фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи гумоподібну речовину. Хроматографували гумоподібну речовину використовуючи градієнт 100% гексани - 30% етилацетат в гексанах протягом 45хв. Розчинник об'єднаних фракцій видаляли у вакуумі одержуючи жовту гумоподібну речовину. Гумоподібну речовину сушили у вакуумному насосі протягом 18г одержуючи N-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)пропокси]-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід як тверду речовину. (4,06г, 81% вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,3 (ш с, 1H), 9,0 (ш с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (дд, 1H,  $J=8,3$ , 1,95Гц), 7,36 (ш т, 1H,  $J=5,71$ Гц), 7,05 (д, 1H,  $J=8,3$ Гц), 6,65 (дд, 1H,  $J=11,96$ , 2,44Гц), 6,4 (ш т,  $J=7,1$ Гц), 4,14 (т, 2H,  $J=5,61$ Гц), 3,812 (т, 2H,  $J=5,62$ Гц), 2,28 (с, 3H), 1,94 (п, 2H,  $J=5,86$ Гц), 0,9 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -105,25. МС ( $\text{AT}^+$ ) 559,2 m/z, ( $\text{AT}^-$ ) 557,1 m/z.

Стадія Б: До розчину N-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)пропокси]-4-фтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензаміду (4,0г, 7,27ммоль) в метанолі (5мл) при кімнатній температурі додавали 5М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в метанолі (0,073мл, 0,364ммоль). Після 1г перемішування, до реакційної суміші додавали ще 5М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в метанолі (0,035мл, 0,182ммоль). Після 2г переміщення, реакційну суміш доводили до рН 7 використовуючи насичений  $\text{NaHCO}_3$  (вод) (приблизно 1,5мл), після чого додавали воду (35мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (1×20мл, 2×10мл). Екстракти об'єднували, промивали водним розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом магнію. Одержану суміш фільтрували, і розчинник фільтрату видаляли у вакуумі одержуючи масло, яке сушили у вакуумному насосі протягом вихідних. Масло очищали за допомогою флеш хроматографії, елюювали градієнтом 100% гексани - 100% етилацетат протягом 50хв. Розчинник видаляли у вакуумі об'єднаних фракцій одержуючи тверду речовину, яку сушили у вакуумному насосі протягом приблизно 6г. Перекристалізовували тверду речовину з суміші гексани і етилацетат одержуючи 4-фтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-

метилфеніламіно)бензамід як тверду речовину (2,4г, 74% вихід): Тпл. 120,8-122,4°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  10,91 (ш с, 1H), 9,59 (ш с, 1H), 9,68 (м, 2H), 7,57 (д, 1H,  $J=8,54\text{Гц}$ ), 7,18 (д, 1H,  $J=8,34\text{Гц}$ ), 6,72 (м, 1H); 6,53 (м, 1H); 4,12 (т, 2H,  $J=6,11\text{Гц}$ ), 3,71 (т, 2H,  $J=5,86\text{Гц}$ ), 2,26 (с, 3H), 1,86 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -108,14; МС 445,1 m/z ( $\text{AT}^+$ ), 443,1 m/z ( $\text{AT}^-$ ). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FIN}_2\text{O}_3$ : С, 45,96; Н, 4,08; N, 6,31; F, 4,28; I, 28,57. Знайдено: С, 45,78; Н, 3,88; N, 6,14; F, 4,30; I, 28,27.

Сполуки Прикладів 29-33 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 28.

#### Приклад 29

5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 155,2-156,6°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  10,98 (ш с, 1H), 8,70 (ш с, 1H), 7,66 (дд, 1H,  $J=7,33$ , 1,95Гц), 7,55 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H,  $J=8,54$ , 1,95Гц), 6,64 (дд, 1H,  $J=8,55$ , 6,11Гц), 4,08 (т, 2H,  $J=6,11\text{Гц}$ ), 3,67 (т, 2H,  $J=6,10\text{Гц}$ ), 2,32 (с, 3H), 1,83 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -135,0, -139,63 (д,  $J=17,67\text{Гц}$ ); МС 497,1 m/z ( $\text{AT}^+$ ), 495,1 m/z ( $\text{AT}^-$ ). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 41,11; Н, 3,25; N, 5,64; F, 7,65; I, 7,14; 1,25,55. Знайдено: С, 41,09; Н, 3,07; N, 5,46; F, 7,63; Cl, 7,24; I, 25,57.

#### Приклад 30

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід

Тпл. 158,8-160,8°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  10,90 (ш с, 1H), 9,93 (ш с, 1H), 7,84 (д, 1H,  $J=1,95\text{Гц}$ ), 7,72 (дд, 1H,  $J=8,55$ , 1,96Гц), 7,65 (дд, 1H,  $J=8,55$ , 1,96Гц), 7,39 (д, 1H,  $J=8,54\text{Гц}$ ), 7,05 (дд, 1H,  $J=11,72$ , 2,44Гц), 6,67 (тд, 1H,  $J=8,55$ , 2,69Гц), 4,13 (т, 2H,  $J=6,34\text{Гц}$ ), 3,71 (т, 2H,  $J=6,10\text{Гц}$ ), 1,86 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -108,0; МС 465,1 m/z ( $\text{AT}^+$ ), 463,1 m/z ( $\text{AT}^-$ ). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_2\text{O}_3$ : С, 41,36; Н, 3,25; N, 6,03; F, 4,09; Cl, 7,63; I, 27,31. Знайдено: С, 41,41; Н, 3,13; N, 5,84; F, 4,10; Cl, 7,62; I, 27,41.

#### Приклад 31

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід

Тпл. 120-121°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,90 (ш с, 1H), 8,91 (ш с, 1H), 7,76 (ш с, 2H), 7,47 (д, 1H,  $J=8,1$ ), 6,67 (м, 1H), 4,48 (ш с, 1H), 3,89 (ш с, 2H), 3,47 (ш с, 2H), 1,73 (м, 2H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 560,8/562,8. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С 34,22/34,45, Н 2,33/2,36, N 4,99/4,91, F 6,77/6,72.

#### Приклад 32

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропокси)бензамід

Тпл. 151,8-152,4°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,74 (1H, с), 8,71 (1H, с), 7,56 (1H, д,  $J=11,0\text{Гц}$ ), 7,20-7,30 (2H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 6,62-6,68 (1H, м), 4,46 (1H, ш с), 3,83 (2H, т,  $J=5,6\text{Гц}$ ), 3,46 (2H, т,  $J=4,6\text{Гц}$ ), 1,67-1,70 (2H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : 0,41,22/41,27; Н, 3,03/2,87; N, 6,01/5,92; F, 12,23/11,97; I, 27,22/27,44.

#### Приклад 33

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(4-гідроксибутоксипропокси)бензамід

Тпл. 131,4-131,9°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,71 (1H, с), 8,68 (1H, с), 7,54 (1H, д,  $J=11,0\text{Гц}$ ), 7,20-7,36 (2H, м), 7,14-7,18 (1H, м), 6,60-6,66 (1H, м), 4,38 (1H, ш с), 3,74 (2H, т,  $J=6,1\text{Гц}$ ), 3,36 (2H, т,  $J=4,2\text{Гц}$ ), 1,41-1,55 (4H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 42,52/42,91; Н, 3,36/3,27; N, 5,83/5,58; F, 11,87/11,61; I, 26,43/26,67.

#### Приклад 34

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід

Стадія А: До розчину, що перемішується, 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти пентафторфенілового естеру (5,80г, 9,51ммоль) в свіжеперегнаному тетрагідрофурані (40мл) додавали О-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (1,54г, 10,5ммоль) і діізопропілетиламін (1,8мл, 10,5ммоль). Через 20 годин, суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар двічі промивали водою і двічі насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар збирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою кристалізації в етилацетат/гексани одержуючи 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифторбензамід як білу тверду речовину (3,7г, 67,9%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,82 (ш с, 1H), 8,10 (ш с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,47 (ш с, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 6,44-6,47 (м, 1H), 4,40 (ш с, 1H), 3,97-4,20 (м, 3H), 3,77 (т, 1H,  $J=8,0$ ), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 573,0/575,0.

Стадія Б: До розчину, що перемішується, 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифторбензамід (3,7г, 6,45ммоль) в метанолі (20мл) і воді (2мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,12г, 0,65ммоль). Через 20 годин реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар двічі промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  розчином і двічі насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні шари збирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою кристалізації з метанол/вода і тверді речовини сушили у вакуумній печі при 40°C одержуючи 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід: Тпл.=152-154°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,03 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, 1H,  $J=6,8$ ), 7,47 (д, 1H,  $J=8,5$ ), 6,68 (т, 1H,  $J=6,6$ ), 4,83 (ш с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,68-3,76 (м, 2H), 3,30 (2H, частково перекривається H<sub>2</sub>O); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 533,0/535,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 36,05/36,23; Н, 2,46/2,40; N, 5,25/5,03; F, 7,13/7,14.

Сполуки Прикладів 35-37 одержували за допомогою загальної методики описаної в Прикладах 34.

#### Приклад 35

5-Хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. = 67-69°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (с, 1H), 7,46 (д, 1H,  $J=6,3$ ), 7,38 (д, 1H,  $J=8,5$ ), 6,44 (дд, 1H,  $J=8,3$ , 4,9), 3,94-3,98 (м, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,74 (А abx, 1H,  $J=11,7$ , 3,9), 3,61 (В abx, 1H,  $J=11,5$ , 4,9), 2,30 (с, 3H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 513,0/515,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ : С, 39,83/39,90; Н, 3,15/3,23; N, 5,46/5,03; F, 7,41/7,20.

## Приклад 36

5-Хлор-N-(3,4-дигідроксибутокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. = 135-138°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,86 (ш с, 1H), 8,55 (ш с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,60 (д, 1H,  $J=7,1$ ), 7,51 (с, 1H), 7,35 (д, 1H,  $J=8,5$ ), 6,53 (дд, 1H,  $J=8,3$ , 5,4), 4,51-4,52 (м, 2H), 3,86-3,88 (м, 2H), 3,53 (ш с, 1H), 3,23-3,28 (см, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,73-1,77 (см, 1H), 1,45-1,48 (см, 1H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 527,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ : С, 41,05/41,12; Н, 3,44/3,41; N, 5,32/5,13; F, 7,21/6,83.

## Приклад 37

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокси)-3,4-дифторбензамід

Тпл. = 146-148°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,92 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, 1H,  $J=7,1$ ), 7,47 (д, 1H,  $J=8,8$ ), 6,67 (дд, 1H,  $J=8,3$ , 6,3), 4,54-4,50 (м, 2H), 3,93 (т, 2H,  $J=6,3$ ), 3,54 (т, 1H,  $J=4,2$ ), 3,28-3,20 (м, 2H), 1,76 (см, 1H), 1,52-1,47 (см, 1H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 547,0/549,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ : С, 37,32/37,26; Н, 2,76/2,62; N, 5,12/4,99; F, 6,94/7,07.

## Приклад 38

N-(2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

До розчину, що перемішується, 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти (4,52г, 11,5ммоль) в свіжеперегнаному тетрагідрофурані (20мл) при -15°C додавали дифенілфосфоній хлорид (2,85мл, 14,95ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -15°C. Додавали N-метилморфолін (1,26мл, 11,5ммоль) і перемішування продовжували протягом 90 хвилин при -15°C. До реакційної суміші додавали

O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (2,03г, 13,8ммоль) і залишали перемішуватись при -15°C протягом 30 хвилин. Додавали N-метилморфолін (1,9мл, 17,25ммоль) і реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури. Через 17 годин, суміш розводили етилацетатом і двічі розділяли насиченим  $\text{NaHCO}_3$  розчином, потім двічі водою і двічі насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні шари збирали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі 3:1 гексани/етилацетат. Відповідні фракції збирали, сушили у вакуумі і кристалізували з етилацетат/гексани одержуючи N-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (4,12г, 68,6%) як світло-коричневу тверду речовину: Тпл. = 114-115°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,89 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,53-7,55 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H,  $J=16,9$ , 9,3), 6,60-6,65 (м, 1H), 4,22 (т, 1H,  $J=6,1$ ), 3,96 (т, 1H,  $J=8,3$ ), 3,76-3,77

(м, 2H), 3,63 (т, 1H,  $J=4,9$ ), 1,26 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 522,9; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$ : С, 43,70/43,88; Н, 3,47/3,43; N, 5,36/5,20; F, 10,91/10,87.

## Приклад 39

N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма II Сполуки А)

До розчину, що перемішується, N-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (3,03г, 5,81ммоль) в метанолі (30мл) і воді (3мл) при кімнатній температурі додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,11г, 0,581ммоль). Через 18 годин додавали ще 0,11г п-толуолсульфонової кислоти і 2мл води. Через 24 годин реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар двічі промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  розчином і двічі насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні шари збирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи світло-коричневу тверду речовину, яку кристалізували з етилацетат/гексани одержуючи N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід як білу тверду речовину. Тпл. = 135,5-137,3°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,54 (дд, 1H,  $J=10,9$ , 1,5), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H,  $J=16,8$ , 9,0), 6,61-6,66 (см, 1H), 4,82 (ш с, 1H), 4,58 (ш с, 1H), 3,84-3,85 (м, 1H), 3,71-3,64 (см, 2H), 3,33 (2H, частково перекривається НДО); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 483,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,85/40,12; Н, 2,93/2,84; N, 5,81/5,65; F, 11,82/11,47.

Альтернативно, неочищену білу тверду речовину N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду суспендували в гептан -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1). Співвідношення було 6мл розчинника на грам твердої речовини. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Тверду речовину фільтрували, і сушили у вакуумній печі (20мм Hg), 45°C протягом 18г, одержуючи білі кристали, Тпл. 131-132°C.

## Приклад 39А

N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма I Сполуки А)

До розчину, що перемішується, N-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (0,907г, 1,74ммоль) в метанолі (10мл) і воді (1мл) при кімнатній температурі додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,032г, 0,17ммоль). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш концентрували у вакуумі і одержаний залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічні шари двічі промивали водою і один раз насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічні шари збирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи світло-коричневу тверду речовину, яку розчиняли в етанолі і висаджували водою одержуючи N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід як білу тверду речовину (0,387г). Тпл. = 83-85°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 11,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,56

(д, 1H, J=11,0), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,19 (дд, 1H, J=16,6, 9,0), 6,62-6,68 (см, 1H), 4,82 (д, 1H, J=4,2), 4,58 (т, 1H, J=5,5), 3,84-3,87 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 2H), 3,3 (2H, частково перекривається HDO); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 483,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,3H<sub>2</sub>O: С, 39,41/39,02; Н, 3,02/2,93; N, 5,75, 5,81; F, 11,69/11,68.

Альтернативно, неочищену тверду речовину N-(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід розчиняли в мінімальній кількості етанолу (95%), що кипить. До цього розчину, що кипить, додавали воду доки розчин не ставав мутним. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім при 0°C протягом 18г. Тверду речовину, що утворилася, фільтрували і сушили у вакуумній печі (20мм Hg), 45°C протягом 18г, Тпл. 81-84°C.

Більш того, неочищену тверду речовину N-(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід розчиняли в мінімальній кількості етилацетату, що кипить, і до цього розчину, що кипить, додавали воду доки розчин не став мутним. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім при 0°C протягом 18г. Тверду речовину, що утворилася, фільтрували і сушили у вакуумній печі (20мм Hg), 45°C протягом 18г, Тпл. 86°C.

Сполуки Прикладів 40-48 одержували за методиками описаними в Прикладах 38 і 39.

#### Приклад 40

5-Бром-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Тпл.=172-174°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=6,8), 7,56 (д, 1H, J=10,7), 7,34 (д, 1H, J=8,3), 6,73 (см, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,58-4,57 (м, 1H), 3,86-3,84 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,30 (2H, частково під HDO); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 561,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 34,25/34,27; Н, 2,34/2,22; N, 4,99/4,75.

#### Приклад 41

5-Хлор-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Тпл. = 152-155°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,91 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,34 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,72 (см, 1H), 4,81 (д, 1H, J=4,1Гц), 4,58 (т, 1H, J=5,9Гц), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,33 (2H, частково під HDO); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 517,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С 37,20/36,88, Н 2,54/2,43, N5,42/5,14, F 11,03/11,70.

#### Приклад 42

N-(2,3-Дигідроксипропокс)-4-фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Тпл. = 173-175°C; <sup>1</sup>H ЯМР(400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,86 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=10,3), 7,58 (т, 1H, J=7,8), 7,49 (д, 1H, J=8,5), 7,27 (т, 1H, J=8,5), 6,82 (д, 1H, J=11,5), 6,69 (т, 1H, J=7,8), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,4 (2H, під HDO); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 465,0.

#### Приклад 43

N-(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4,5-трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Тпл.=157-160°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,29

(д, 1H) J=8,3), 6,58-6,55 (м, 1H), 4,80 (д, 1H, J=3,0), 4,57 (т, 1H, J=5,9), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,30 (2H, під HDO); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 500,9. Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 38,42/38,48; Н, 2,62/2,54; N, 5,60/5,55; F, 15,19/14,96.

#### Приклад 44

2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифторбензамід

Одержували за способом N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Приклад 39): Тпл. 110-117°C (роз). Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 44,16/43,86; Н, 3,24/2,97; N, 6,44/6,13; F, 13,10/12,76; Br, 18,36/18,64.

#### Приклад 45

2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифторбензамід

Тпл. 114,0-114,9°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (1H, с), 8,74 (1H, с), 7,38 (1H, дд, J=11,3Гц, 2,3Гц), 7,36 (1H, м), 7,07-7,20 (2H, м), 6,84-6,90 (1H, м), 4,83 (1H, ш с), 4,59 (1H, ш с), 3,84-3,87 (1H, м), 3,65-3,72 (2H, м), 3,20-3,40 (2H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 49,18/49,09; Н, 3,61/3,56; N, 7,07/7,03; F, 14,59/14,45; Cl, 9,07/9,16.

#### Приклад 46

N-(2,2-Диметил[1,3]діоксан-5-ілокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Тпл. = 154-155°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H, J=10,7, 1,7), 7,40 (т, 1H, J=7,1), 7,33 (д, 1H, J=8,3), 7,21-7,14 (м, 1H), 6,69-6,65 (м, 1H), 3,95 (А з АВ, 2H, J=10,7), 3,80 (В з АВ, 2H, J=12,2), 3,65 (ш с, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (с, 3H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 523,1; Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 43,70/43,76; Н, 3,47/3,44; N, 5,36/5,21; F, 10,91/10,73.

#### Приклад 47

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетокси)бензамід

Тпл. 111-114°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (ш с, 1H), 8,64 (ш с, 1H), 7,55 (дд, 1H, J=10,7,1,9), 7,40 (т, 1H, J=7,3), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,20 (дд, 1H, J=16,6, 9,3), 6,65-6,60 (м, 1H), 4,64 (ш с, 2H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 4H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 482,9; Елементний аналіз розраховано/знайдено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 39,85/39,93; Н, 2,93/2,93; N, 5,81/5,51; F, 11,82/11,72.

#### Приклад 48

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-гідрокси-1-гідроксиметилетокси)бензамід

Тпл. 173-175°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=6,3), 7,55 (д, 1H, J=9,3), 7,32 (д, 1H, J=9,5), 6,69 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,48 (м, 4H); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 516,9/518,9.

#### Приклад 49

N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокс]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма I Сполуки Б)

Стадія А: До розчину 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти (39,3г, 100,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (500мл,

0,2м), в атмосфері азоту, додавали (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (14,7г, 100,0ммоль), після чого N-метилморфолін (27,5мл, 0,25ммоль). Розчин оранжевого кольору охолоджували на бані з льодом. По краплям додавали дифенілфосфоній хлорид (22,9мл, 0,12ммоль). Утворювалась тверда речовина. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18г. Додавали воду гасячи реакційну суміш і тетрагідрофуран випарювали у вакуумі. Масло, що залишилось, розчиняли в етилацетаті (500мл), промивали суміш насиченим водним розчином хлориду натрію і насиченим бікарбонатом натрію (1:1) два рази. Етилацетат видаляли і неочищене масло очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, гексан-ацетон/2:1) одержуючи N-((R)-2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід як майже-білу тверду речовину після висушування у вакуумній печі при 40°C протягом 20г: 41,7г (79,8%), Тпл. 124-125°C. Забруднені фракції об'єднували і очищали за допомогою другої флеш хроматографії використовуючи ті ж самі умови одержуючи 2-гу порцію 6,4г (12,3%), Тпл. 124-125°C, загальний вихід 48,1г (92,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sup>6</sup>-ДМСО): δ 11,9 (с, ш, 1H), 8,7 (с, ш, 1H), 7,6 (д, 1H, J=10,99Гц), 7,4 (м, 2H), 7,2 (м, 1H), 6,7 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 4,0 (т, 1H, J1=8,3Гц, J2=6,8Гц), 3,8 (м, 2H), 3,7 (м, 1H), 1,3 (с, 3H), 1,2 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР(d<sup>6</sup>-ДМСО): δ -128,0, -133,1, -144,3; МС: 523 (M<sup>+</sup>+1).

Стадія Б: N-((R)-2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (22,3г, 42,7ммоль) суспендували в метанолі (223мл, 10мл/г), і розчин додавали nTsOH·H<sub>2</sub>O (4,1г, 21,35ммоль) у воді (22,3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г, під час чого всі тверді речовини розчинялись одержуючи безбарвний прозорий розчин. Розчин концентрували і екстрагували етилацетатом (2×300мл). Органічний розчин промивали бікарбонатом натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Після фільтрування, фільтрат концентрували і випарювали з гептаном одержуючи піну. До цієї твердої речовини додавали гексан-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 100мл) і суміш перемішували протягом 30хв. Утворювалась біла тверда речовина, яку фільтрували, промивали гексаном. Тверду речовину перекристалізували з гексан-АсОEt одержуючи N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід як білі кристали, 13,57г (65,9%), після чого висушували при 60°C у вакуумній печі протягом 3 днів. Другу порцію 5,05г одержували з маточного розчину, після перекристалізації з тієї ж самої системи розчинників. Загальний вихід 18,62г (90,4%): Тпл. 89-90°C (Форма II Сполуки Б). Об'єднані кристали розтирали у ступці до порошку, і сушили при 60 °C у вакуумній печі протягом 3 днів: Тпл. 117-118°C (Форма I Сполуки В); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2,05° (с=1,12, метанол); Елементний аналіз: Розраховано для: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 39,85; Н, 2,93; N, 5,81; F, 11,82, I, 26,32. Знайдено: С, 39,95; Н, 2,76; N, 5,72; F, 11,71; I, 26,53. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,54 (дд, 1H, J=10,9, 1,5), 7,32-7,38 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H, J=16,8, 9,0), 6,61-6,66 (см, 1H), 4,82 (ш с, 1H), 4,58 (ш с,

1H), 3,84-3,85 (м, 1H), 3,71-3,64 (см, 2H), 3,33 (2H, частково перекривається НDО).

#### Приклад 49А

N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма II Сполуки Б)

Стадія А: До розчину 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти (2,25г, 5,10ммоль) в сухому тетрагідрофурані в атмосфері азоту при -15°C по краплям додавали дифенілфосфоній хлорид (1,26мл, 6,63ммоль). Після перемішування 20хв, додавали N-метилморфолін (0,70мл, 6,375ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 20хв. Додавали (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (0,748г, 5,1ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години і після цього додавали N-метилморфолін (0,7мл, 6,37ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 12г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і потім розводили EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×), водним розчином хлориду натрію (1×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали на SiO<sub>2</sub> використовуючи 4:1 гексан/EtOAc як елюент одержуючи 1,82г (68%) коричнево-червоної твердої речовини.

Стадія Б: N-((R)-2,2-Диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (0,210г, 0,40ммоль) суспендували в 10:1 метанол/H<sub>2</sub>O і додавали nTsOH·H<sub>2</sub>O (0,008г, 0,04ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г, під час чого всі тверді речовини розчинялись і утворювався безбарвний прозорий розчин. Розчин розводили EtOAc. Органічний розчин промивали бікарбонатом натрію (2×), водним розчином хлориду натрію (1×) і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування, фільтрат концентрували і перекристалізували з EtOAc і гептан. Цю тверду речовину промивали гептан-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи N-((R)-2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід як білу тверду речовину, (0,136г, 70%). Продукт усихає при 90,8°C, плавиться при 115-117°C. Елементний аналіз показав С 40,92, Н 3,16, N 5,41, F 11,30,123,92 (6,75% EtOAc, 0,96% гептан).

#### Приклад 50

N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма I Сполуки В)

Одержували з (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за методикою описаною вище для N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду: Тпл. 116-118°C (Форма II Сполуки В); і Тпл. 116-118°C (Форма I Сполуки В); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1,77° (с=1,13, метанол). Елементний аналіз: Розраховано для: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 39,85; Н, 2,93; N, 5,81; F, 11,82,1, 26,32. Знайдено: С, 40,01; Н, 2,73; N, 5,84; F, 11,45; I, 26,42.

#### ПРИКЛАД 50А

N-[(S)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (Форма II Сполуки В)

Одержували з (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за альтернативної методикою описаною вище для N-[(R)-2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду: Тпл. 118-119°C.

Приклад 51

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифторбензамід

Одержували з (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти за методикою описаною для N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду: Тпл. 155-156°C;  $[\alpha]_D^{25} = -5,1^\circ$  (с=3,5мг/мл, етанол);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,03 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=6,8Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,5Гц), 6,68 (т, 1H, J=6,6Гц), 4,83 (ш с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,68-3,76 (м, 2H), 3,30 (2H, частково перекривається НДО); МС (ХІАТ<sup>+</sup>) = 533,0/53,0; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 36,05/36,04; Н, 2,46/2,25; N, 5,25/5,10; F, 7,13/7,18; Cl, 13,30/13,50; I, 23,80, 24,02.

Приклад 52

5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-[(S)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифторбензамід

Стадія А: В 1л одnogорлу круглодонну колбу споряджену магнітною мішалкою додавали розчин 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти (59,6г, 135ммоль) в сухому тетрагідрофурані (300мл). Розчин охолоджували до 0°C на бані лід-ацетон. До цього розчину додавали діізопропілетиламін (34,8г, 270ммоль), (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламін (29,7г, 202ммоль), 1-гідроксибензотриазол (30,93г, 202ммоль), і бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (ВОР) (89,32г, 202ммоль). Через 30 хвилин, охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в діетиловому етері. Органічний розчин промивали 10% водним розчином гідроксиду натрію (3×500мл) і водним розчином хлориду натрію і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчин концентрували одержуючи 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((3)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифторбензамід (69,9г) як блідо-жовту тверду речовину, яку безпосередньо використовували на наступній стадії гідролізу.

Стадія Б: В 3л одnogорлу круглодонну колбу споряджену магнітною мішалкою додавали розчин 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((3)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3,4-дифторбензаміду (69,9г, 122ммоль) в тетрагідрофурані (1,5л) додавали водний розчин хлорводневої кислоти (500мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш концентрували і екстрагували етилацетатом (3×800мл). Органічні екстракти про-

мивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500мл) і водним розчином хлориду натрію (500мл), і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Неочищену блідо-жовту тверду речовину перекристалізували з етилацетат/гексан і сушили при 70°C у вакуумній печі одержуючи 5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід (35г, 54%) як блідо-жовті кристали: Тпл. 153-154°C;  $[\alpha]_D^{25} = +3,36^\circ$  (с=1,04, метанол);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d^6$ -ДМСО)  $\delta$  12,02 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,66 (т, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,74 (м, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $d^6$ -ДМСО)  $\delta$  -133,21 (с, 1F), -137,18 (с, 1F); МС (m/z): 534 (68), 532 (100), 483 (28), 481 (41), 440 (51). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 36,05/36,36; Н, 2,46/2,38; N, 5,25/5,30; F, 7,13/7,15; Cl, 13,30/13,76; I, 23,80/23,83.

Приклад 53

5-Хлор-n-[(2(R),3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Одержували з (R)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і 5-дихлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за методикою описаною вище для N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-бензаміду: Тпл. 142-143°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,91 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,34 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,72 (см, 1H), 4,81 (д, 1H, J=4,1Гц), 4,58 (т, 1H, J=5,9Гц), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,33 (2H, частково під НДО).

Приклад 54

5-Хлор-N-[(2(S),3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід

Одержували з (S)-O-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)гідроксиламіну і 5-дихлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за методикою описаною вище для N-[(R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-бензаміду: Тпл. 157-158°C;  $[\alpha]_D^{25} = +5,29^\circ$  (с=1,02, метанол);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,91 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,34 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,72 (см, 1H), 4,81 (д, 1H, J=4,1Гц), 4,58 (т, 1H, J=5,9Гц), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,33 (2H, частково під НДО). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 37,20/37,47; Н, 2,54/2,57; N, 5,42/5,32; F, 11,03/11,09; Cl, 6,86/6,87; I, 24,56/24,80.

Приклад 55

2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-N-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід

Одержували за способом для N-[2,3-Дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (Приклад 39) з наступним винятком: Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи білу піну. Її нагрівали до 100°C у вакуумі (0,5мм) протягом 1г одержуючи скло: Тпл. 52°C (усихає), 70°C плавиться;  $[\alpha]_D^{25} = -4,4^\circ$  (с=6,8, етанол);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,40 [см, 1H]; 7,29 [дд, J=11,0, 2,2Гц, 1H]; 7,16 [д, J=8,5Гц, 1H]; 6,98 [дд, J=16,4, 9Гц, 1H]; 6,73 [см, 1H]; 3,94 [см, 1H]; 3,83 [м, 2H];

3,55 [м, 2H]. Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $C_{16}H_{14}BrF_3IN_2O_4$ : С, 44,16/43,77; Н, 3,24/3,36; N, 6,44/6,09; F, 13,10/12,64; Br, 18,36/18,24.

Сполуки Прикладів 56-61 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 1.

#### Приклад 56

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

Вихід: 55%; Тпл. 141,5-143,0°C;  $^1H$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,01 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,7Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 2 H), 7,27 (ддд, J=9,0, 8,8, 7,8Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,6, 6,4Гц, 1H), 6,49 (дд, J=14,2, 6,6Гц, 1H), 4,19 (д, J=14,1Гц, 1H), 4,06 (ш с, 2H), 3,98 (д, J=6,6Гц, 1H), 3,87 (ш с, 2H);  $^{19}F$  ЯМР (376МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -132,4, -141,4; МС (ХІАТ $^+$ ) = 495,1; МС (ХІАТ $^-$ ) = 493,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{14}ClF_2IN_2O_3$  з 0,08моль залишкового  $C_6H_{14}$ : С, 41,86/41,90; Н, 3,04/2,91; N, 5,59/5,72.

#### Приклад 57

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

Вихід: 25%; Тпл. 115-116°C;  $^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,96 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=1,7Гц), 7,59 (м, 1H), 7,44 (дд, 1H, J=8,6, 1,7Гц), 6,54 (м, 1H), 6,47 (дц, 1H, J=14,2, 6,6Гц), 4,15 (д, 1H, J=14,2Гц), 4,02 (с, 2H), 3,96 (дд, 1H, J=6,9, 1,7Гц), 3,83 (с, 2H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -137,08 (д, 1F, J=20,2Гц), -140,97 (с, 1F), -154,65 (с, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 513,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 511,0 (M-1, 65), 424,9 (100); ІЧ (KBr) 1647 (C=O розтягнутий), 1621, 1488 $cm^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{13}ClF_3IN_2O_3$ : С, 39,83/40,04; Н, 2,56/2,54; N, 5,46/5,32.

#### Приклад 58

4-Фтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

Вихід: 44%; Тпл. 103,5-104°C;  $^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H, J=10,5, 2,0Гц), 7,60 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,27 (м, 1H), 6,84 (д, 1H, J=11,7Гц), 6,70 (м, 1H), 6,52 (дд, 1H, J=14,4, 6,8Гц), 4,20 (дд, 1H, J=14,4, 2,0Гц), 4,09 (м, 2H), 3,98 (дд, 1H, J=6,8, 1,7Гц), 3,90 (м, 2H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -106,73 (с, 1F), -124,58 (с, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 461,0 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 459,0 (M-1, 100); ІЧ (KBr) 1641 (СО розтягнутий), 1602 $cm^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{15}F_2IN_2O_3$ : С, 44,37/44,42; Н, 3,29/3,28; N, 6,09/5,89.

#### Приклад 59

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

$^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H, J=11,0, 1,7Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 2 H), 7,20 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,46 (дд, J=14,2, 6,8Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,2, 1,5Гц, 1H), 4,00 (ш с, 2H), 3,97 (дд, J=6,7, 1,8Гц, 1 H), 3,84 (ш с, 2 H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -128,1 (с, 1F), -133,1 (с, 1F), -144,3 (д, 17,7Гц, 1F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$ : С, 42,70/42,30; Н, 2,95/2,92; N, 5,86/5,52.

#### Приклад 60

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

Вихід: 34%; Тпл. 119-120°C;  $^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,96 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,35 (д, 1H, J=8,3Гц), 6,71 (м, 1H), 6,48 (дд, 1H, J=14,4, 6,8Гц), 4,17 (д, 1H, J=14,2Гц), 3,98 (м, 3H), 3,84 (м, 2H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -127,60 (с, 1F), -134,09 (д, 1F, J=15,2Гц), -140,45 (д, 1F, J=17,7Гц); МС (ХІАТ $^-$ ) 511,0 (M-1, 100); ІЧ (KBr) 1646 (C=O розтягнутий), 1608 $cm^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{13}ClF_3IN_2O_3$ : С, 39,83/39,78; Н, 2,56/2,57; N, 5,46/5,36.

#### Приклад 61

5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-вінілоксиетокси)бензамід

Вихід: 39%; Тпл. 128-130°C;  $^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,95 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,57 (дд, 1H, J=10,7, 1,7Гц), 7,35 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,72 (м, 1H), 6,48 (дд, 1H, J=14,4, 6,6Гц), 4,17 (д, 1H, J=14,2Гц), 3,98 (м, 3H), 3,83 (с, 2H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -126,37 (с, 1F), -127,54 (с, 1F), -140,31 (д, 1F, J=17,7Гц); МС (ХІАТ $^+$ ) 558,9 (100), 556,9 (M+1, 98); МС (ХІАТ $^-$ ) 556,9 (31), 554,9 (M-1, 32), 468,9 (100); ІЧ (KBr) 1644 (СО розтягнутий), 1607, 1515, 1490 $cm^{-1}$ . Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{13}BrF_3IN_2O_3$ : С, 36,65/36,71; Н, 2,35/2,23; N, 5,03/4,97.

Сполуки Прикладів 62-64 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 12.

#### Приклад 62

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)бензамід  
Тпл. = 179-181°C;  $^1H$  ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,36 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=6,8), 7,72 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=8,5), 6,59 (м, 1H), 4,55 (т, 1H, J=6,4), 3,20 (д, 2H, J=5,9), 1,09 (с, 6H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 574,9/576,9. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$ : С 35,48/35,56, Н 2,63/2,53, N 4,87/4,71, F 6,60/6,68.

#### Приклад 63

3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід  
Тпл. = 175-176°C;  $^1H$  ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (д, 1H, J=8,3), 7,32 (к, 1H, J=16,4, 8,8), 6,38 (м, 1H), 4,59 (ш с, 1H), 3,15 (д, 2H, J=4,9), 2,17 (с, 3H), 1,08 (с, 6H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 477,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{18}H_{19}F_2IN_2O_3$  (0,05ек.  $CH_2Cl_2$ ): С 45,12/44,73, Н 4,01/3,96, N 5,83/5,54, F 7,91/7,71.

#### Приклад 64

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-гідроксипропокси)бензамід

Вихід: 17%; Тпл. 140-153°C;  $^1H$ -ЯМР (400МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,94 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=1,5Гц), 7,48 (дд, 1H, J=8,5, 2,0Гц), 7,42 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,57 (м, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,12 (с, 6H);  $^{19}F$ -ЯМР (376МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -132,53 (с, 1F), -141,45 (д, 1F); МС (ХІАТ $^+$ ) 496,9 (M+1, 100); МС (ХІАТ $^-$ ) 495,0 (M-1, 48), 406,9 (100); ІЧ (KBr) 1637 $cm^{-1}$  (C=O розтягнутий). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $C_{17}H_{16}ClF_2IN_2O_3$  з 0,03моль залишкового ацетону: С, 41,18/41,57; Н, 3,27/3,14; N, 5,62/5,31.

Сполуки Прикладів 65-76 одержували за допомогою загальної методики Прикладу 38.

#### Приклад 65

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)бензамід

Тпл. = 182-183°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,25 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=11,0), 7,39 (м, 1H), 7,31 (д, 1H, J=8,1), 7,24 (дд, 1H, J=16,9, 9,5), 6,59-6,56 (м, 1H), 4,58, (м, 1H), 3,16 (д, 2H, J=6,3), 1,08 (с, 6H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 481,0. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$  (+0,47  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ): С, 43,47/43,86; Н, 3,82/3,40; N, 5,37/5,60.

Приклад 66

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетокси)бензамід

Тпл. = 178-180°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,31 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=7,1), 7,56 (д, 1H, J=11,0), 7,33 (д, 1H, J=8,3), 6,69-6,65 (м, 1H), 4,57 (т, 1H, J=6,1), 3,19 (д, 2H, J=6,6), 1,10 (с, 6H); МС (ХІАТ $^+$ ) = 514,9/516,9. Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,67/39,99; Н, 2,94/2,74; N, 5,44/5,31; F, 11,07/11,05.

Приклад 67

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід

Тпл. 156,7-156,9°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,85 (1H, с), 8,70 (1H, с), 7,55 (1H, дд, J=10,8Гц, 1,9Гц), 7,33-7,37 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=16,7Гц, 9,4Гц), 6,62-6,67 (1H, м), 4,57 (1H, ш с), 3,58 (2H, с), 1,09 (6H, с). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 42,52/42,48; Н, 3,36/3,21; N, 5,83/5,67; F, 11,87/11,51; I, 26,43/26,38.

Приклад 68

3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 136,2-136,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (1H, с), 8,49 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=1,7Гц), 7,34-7,41 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=16,6Гц, 9,3Гц), 6,45 (1H, дд, J=8,4Гц, 5,6Гц), 4,97 (1H, с), 3,69-3,79 (3H, м), 3,25-3,31 (2H, м), 3,21 (3H, с), 2,21 (3H). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 43,92/44,14; Н, 3,89/3,88; N, 5,69/5,59; F, 7,72/7,79; I, 25,78/25,89.

Приклад 69

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід

Тпл. 139,5-140,1°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,03 (1H, с), 8,83 (1H, с), 7,50-7,76 (2H, м), 7,47 (1H, дд, J=8,6Гц, 1,5Гц), 6,65-6,69 (1H, м), 4,98 (1H, с), 3,70-3,90 (3H, м), 3,31 (2H, м), 3,22 (3H, с).

Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ : 0,34,52/34,92; Н, 2,56/2,54; N, 4,74/4,67; F, 6,42/6,48; I, 21,45/21,12.

Приклад 70

3,4-Дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід

Тпл. 165,4-165,6°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,74 (1H, с), 8,49 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=1,5Гц), 7,31-7,36 (2H, м), 7,11 (1H, дд, J=16,5Гц, 9,4Гц), 6,43 (1H, дд, J=8,3Гц, 5,6Гц), 4,55 (1H, ш с), 3,67 (2H, с), 3,33 (2H, с), 2,17 (3H, с), 0,36 (4H, J=4,9Гц). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 46,74/46,87;

Н, 3,92/3,93; N, 5,74/5,99; F, 7,78/7,64; I, 25,99/25,84.

Приклад 71

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід

Тпл. 152,6-153,9°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,88 (1H, с), 8,81 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=6,6Гц), 7,45 (1H, д, J=8,5Гц), 6,63-6,67 (1H, м), 4,53 (1H, ш с), 3,73 (2H, с), 3,33 (2H, с), 0,36 (4H, J=4,9Гц). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 36,79/37,21; Н, 2,57/2,57; N, 4,77/4,64; F, 6,47/6,58; I, 21,60/21,78.

Приклад 72

3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)-бензамід

Тпл. 175,2-175,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (1H, с), 8,41 (1H, с), 7,47 (1H), 7,40 (1H, м), 7,33 (1H, д), 7,12 (1H, дд, J=16,6Гц, 9,3Гц), 6,54 (1H, ш с), 6,44 (1H, дд, J=8,3Гц, 5,3Гц), 4,24 (1H, м), 3,83-3,98 (2H, м), 2,18 (3H, с). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 39,56/39,87; Н, 2,73/2,66; N, 5,43/5,30; F, 18,40/18,32; I, 24,58/24,63.

Приклад 73

5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід

Тпл. 186,9-187,3°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,16 (1H, с), 8,77 (1H, с), 7,80 (1H, дд, J=7,0Гц, 1,5Гц), 7,75 (1H, д, J=1,7Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,6Гц, 1,9Гц), 6,66 (1H, дд, J=8,5Гц, 5,9Гц), 6,55 (1H, ш с), 4,31 (1H, м), 3,92-4,07 (2H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClF}_5\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 31,22/31,52; Н, 1,64/1,60; N, 4,55/4,46; F, 15,43/15,39; I, 20,62/20,87.

Приклад 74

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[транс-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)]бензамід

Тпл. 128,5-128,7°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (1H, с), 8,69 (1H, с), 7,54 (1H, дд, J=10,9Гц, 1,5Гц), 7,32-7,36 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=16,6Гц, 9,3Гц), 6,60-6,66 (1H, м), 4,43 (1H, т, J=5,6Гц), 3,54-3,65 (2H, м), 3,14-3,34 (2H, м), 0,85-0,89 (2H, м), 0,34-0,41 (2H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 43,92/44,23; N, 5,69/5,54; F, 11,58/11,47; I, 25,78/25,58.

Приклад 75

5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[транс-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)]бензамід

Тпл. 152,5-153,1°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (1H, с), 8,65 (1H, с), 7,56 (1H, м), 7,52-7,53 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,5Гц), 6,66-6,72 (1H, м), 4,44-4,47 (1H, м), 3,54-3,62 (2H, м), 3,12-3,42 (2H, м), 0,81-0,89 (2H, м), 0,32-0,40 (2H, м). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 41,05/41,00; Н, 2,87/2,96; N, 5,31/5,13; F, 10,82/10,48; I, 24,09/24,33.

Приклад 76

N-(2,3-Дигідрокси-3-метилбутокси)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід



Тпл. = 180-183°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,85 (с, 1H), 8,69 (ш с, 1H), 7,56 (д, 1H,  $J=10,7$ ), 7,40 (м, 1H), 7,35 (д, 1H,  $J=9,0$ ), 7,20 (дд, 1H,  $J=16,6$ , 8,3), 6,65 (м, 1H), 4,87 (ш с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,07 (д, 1H,  $J=9,8$ ), 3,65 (т, 1H,  $J=9,8$ ), 3,44-3,41 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (с, 3H); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 511,1. Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$  (+0,22 ек  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ): С, 42,82/43,20; Н, 3,76/3,61; N, 5,29/5,15.

## Приклад 77

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-феніламіноетокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом описаним в Прикладі 1. Білу тверду речовину: Тпл. 157,8°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,3 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,44 (дд,  $J=8,6$ Гц, 1,95Гц, 1H), 7,01 (т,  $J=8,1$ Гц, 2H), 6,94 (т,  $J=9,2$ Гц, 1H), 6,47 (м, 4H), 5,58 (ш т,  $J=5,1$ Гц, 1H), 3,91 (т,  $J=5,6$ Гц, 2H), 3,19 (к,  $J=5,6$ Гц, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -139,77 (с, 1F), -143,39 (д,  $J=20,2$ Гц, 1F).

## Приклад 78

3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метиламіноетокси)бензамід

Стадія А: До розчину (2-амінооксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (0,63г, 3,31ммоль) і діізопропілетиламіну (0,6мл, 3,44ммоль) в диметилформаміді (10мл) додавали 3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловий естер (1,66г, 2,99ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували 5г при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили ефіром (100мл), промивали водою (2×25мл) і водним розчином хлориду натрію (2×25мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметаном одержуючи [2-({1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)феніл]метаноїл}аміноокси)-етил]метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (1,05г, 62%) як білу піну:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,85 і 11,80 (ш с, 1H), 8,49 (ш с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,35 (д,  $J=8,3$ Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,46 (дд,  $J=7,8$ , 5,9Гц, 1H), 3,85 (ш с, 2H), 3,35 (ш с, 2H), 2,79 (ш с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,36 і 1,33 (с, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -132,9, -143,3 (д,  $J=17,7$ Гц); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) - 562,1.

Стадія Б: Трифтороцтову кислоту (3,0мл, 39ммоль) додавали до 0°C розчину [2-({1-[3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)феніл]метаноїл}аміноокси)етил]метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (0,75г, 1,3ммоль) в дихлорметані (12мл). Одержаний розчин перемішували 2,5г при 0°C і розводили ефіром (50мл). Додавали воду (20мл) і інтенсивно перемішували, рН водного шару доводили до рН 8 використовуючи насичений водний розчин бікарбонату натрію. Гетерогенну суміш перемішували 30хв і осад видаляли фільтруванням і промивали вода-етанол (2:1) і ацетоном. Тверду речовину (471мг) сушили протягом ночі у вакуумі і в подальшому обробляли гарячим метанолом і сушили при 70°C при пониженому тиску одержуючи 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-

метилфеніламіно)-N-(2-метиламіноетокси)бензамід (272мг) як білий порошок: Тпл. 183-185 (роз);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,33 (с, 1H), 7,69 (т,  $J=7,0$ Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=1,7$ Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J=8,6$ , 2,0Гц, 1H), 6,95 (пр к,  $J=9,0$ Гц, 1H), 6,40 (т,  $J=7,8$ Гц, 1H), 3,87 (ш т,  $J=4,4$ Гц, 2H), 2,82 (ш с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,24 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$  ММР (376МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -137,7 (д,  $J=7,6$ Гц), -143,3 (д,  $J=20,2$ Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2+0,07 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ : С, 44,50/44,61; Н, 4,01/3,97; N, 9,01/8,72.

## Приклад 79

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метиламіноетокси)бензаміду гідрохлоридна сіль

Стадія А: Розчин 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти (3,11г, 7,91ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) охолоджували на -40°C бані і обробляли N-метилморфоліном (0,87мл, 7,9ммоль). по краплям протягом 5хв додавали дифенілфосфоній хлорид (2,00мл, 10,5ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 90хв, під час чого температура бані повільно піднімалась до 0 °C. Реакційну суміш знову охолоджували до -40°C і додавали (2-амінооксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (2,00г, 10,5ммоль) як розчин в тетрагідрофурані (6мл). Через 10хв додавали N-метилморфолін (1,33мл, 12,1ммоль). Баню залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 4г і реакційну суміш в подальшому перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом (40мл) і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2×10мл). Органічні розчини сушили над сульфатом магнію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали 35% етилацетат-гексани одержуючи [2-({1-[3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)феніл]метаноїл}аміноокси)етил]метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (3,28г, 73% вихід) як майже білу піну:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,84 і 11,75 (ш с, 1H загалом), 8,66 (ш с, 1H), 7,54 (дд,  $J=10,9$ , 1,6Гц, 1H), 7,36 (ш т,  $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (ш д,  $J=8,8$ Гц), 7,20 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 3,85 (т,  $J=5,2$ Гц, 2H), 3,34 (ш с, 2H), 2,81 і 2,79 (ш с, 3H загалом), 1,34 і 1,32 (с, 9H загалом);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -128,0 (д,  $J=32,9$ Гц), -133,0, -144,2 (д,  $J=17,7$ Гц); МС ( $\text{ХІАТ}^+$ ) = 564,1.

Стадія Б: [2-({1-[3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)феніл]метаноїл}аміноокси)етил]метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (3,28г, 5,80ммоль) розчиняли в ефірному розчині хлороводню (20мл, 1,0М в діетиловому етері). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48г, під час чого утворювалась біла тверда речовина. Додавали гексани (20мл) і реакційну суміш інтенсивно перемішували ще протягом 20хв. Реакційну суміш фільтрували і залишок на фільтрі збирали шпателем. Тверду речовину промивали гексанами (50мл) і ефіром (20мл) і сушили у вакуумі одержуючи вільнотекучий червоно-коричневий порошок (2,46г, 85% вихід). Перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи безбарвні голки: Тпл. 173-176°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,27 (с, 1H), 8,76 (ш с, 2H), 8,64 (с, 1H), 7,55 (дд,  $J=11,0$ , 1,9Гц, 1H),

7,47 (дд, J=7,1, 6,3Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,23 (дт, J=7,6, 9,2Гц, 1H), 6,64 (тд, J=8,8, 4,2Гц, 1H), 4,05 (т, 4,9Гц, 2H), 3,11 (ш с, 2H), 2,56 (т, J=4,6Гц, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -128,2 (т, J=10,1Гц), -132,5 (д, J=20,2Гц), -144,0 (д, 20,2Гц). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : С, 38,31/38,20; Н, 3,21/3,10; N, 8,38/8,34; F, 11,36/11,21; Cl, 7,07/7,05.

#### Приклад 80

3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етокси]-бензамід; гідрохлорид

Стадія А: Діетилазодикарбоксилат (3,60мл, 22,9ммоль) додавали по краплям протягом 30хв до розчину, що містить, О-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етил]гідроксиламін (3,19г, 22,3ммоль, одержували як описано в J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 4300), трифенілфосфін (6,05г, 23,1ммоль) і N-гідроксифталімід (3,65г, 22,4ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20г реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в 60мл гарячого хлороформу. Після охолодження випадав діетил 1,2-гідразиндикарбоксилату. Осад фільтрували і фільтрат концентрували і розводили ефіром. Додавали окремий кристал трифенілфосфіноксиду викликаючи утворення осаду. Одержаний осад видалляли фільтруванням, фільтрат концентрували у вакуумі і хроматографували на силікагелі. Елюювали гексани-етилацетат (2:1) одержуючи 2-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етокси]ізоіндол-1,3-діон (4,05г, 63% вихід) як безбарвне масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84-7,73 (м, 4H), 4,30 (т, J=4,8Гц, 2H), 3,26 (к, J=9,5Гц, 2H), 3,00 (т, J=4,9Гц, 2H), 2,33 (ш с, 1H); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 289,0.

Стадія Б: Дихлорметан (5мл) додавали до 2-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етокси]-ізоіндол-1,3-діону (0,46г, 1,6ммоль) і одержаний розчин охолоджували до 0°C. Додавали метилгідразин (0,086мл, 1,62ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1г. Додавали ефір (20мл), осад фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Додавали диметилформамід (5мл) і одержаний розчин обробляли послідовно

3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфеніловим естером (0,847г, 1,51ммоль) і діізопропілетиламіном (0,60мл, 3,4ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі, розводили етилацетатом і промивали водою (4х) і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани-етилацетат, 1:1) одержуючи 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етокси]бензамід (0,70г, 83% вихід) як смолоподібну піну:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  10,98 (ш с, 1H), 8,69 (ш с, 1H), 7,52 (ш с, 2H), 7,39 (дд, J=8,6Гц, 2,0Гц, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,55 (дд, J=8,6Гц, 6,4Гц, 1H), 3,27 (к, J=10,0Гц, 2H), 2,90 (ш т, J=4,9Гц, 2H), 2,82 (ш с, 2H), 2,30 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -73,1 (т, J=10,0Гц, 3F), -133,8 (с, 1F), -143,2 (с, 1F); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 530,0.

Стадія В: Гідрохлоридну сіль одержували обробкою розчину 3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-[2-(2,2,2-трифторетиламіно)етокси]бензаміду (375мг, 0,708ммоль) в ефірі (5мл) ефірним розчином хлороводню (2мл, 1,0М в ефіром) і висаджували додаванням гексанів (50мл). Одержану тверду речовину сушили у вакуумі при 75°C протягом ночі одержуючи біло-жовтий порошок:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (ш с, 1H), 8,84 (ш с, 1H), 7,73 (ш с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,4Гц, 1,9Гц, 1H), 7,00 (приблизно к, J=8,4Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,4Гц, 6,40Гц, 1H), 4,43 (ш с, 2H), 4,17 (ш к, 2H), 3,59 (ш с, 2H), 2,30 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -68,39 (с, 3F), -133,07 (с, 1F), -143,20 (с, 1F). Елементний аналіз розраховано/Знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{IN}_3\text{O}_2 + 0,86 \text{HCl}$ : С, 38,57/38,77; Н, 3,21/3,04; N, 7,49/7,19; Cl, 5,44/5,66.

#### Приклад 81

2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)-N-метилбензамід

Розчин 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)бензаміду (0,460г, 1,02ммоль) в диметилформаміді (10мл) послідовно обробляли карбонатом калію (0,61г, 4,4ммоль) і йодметаном (0,075мл, 1,2ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували 1г при кімнатній температурі, розводили надлишком води і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала білу тверду речовину (200мг). Наступне очищення за допомогою хроматографії на С-18 з оберненою фазою на силікагелі (30% вода-ацетонітрил) давало 2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)-N-метилбензамід (139мг, 29% вихід) як білу піну:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,45 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,8, 6,6Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,5, 2,0Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,3Гц, 1H), 6,77 (тд, J=8,6, 2,5Гц, 1H), 3,90 (т, J=2H), 3,85 (ш м, OH), 3,58 (т, J=4,5Гц, 2H), 3,38 (с, 3H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -109,8 (дд, J=10,1, 7,6Гц); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 465,0.

#### Приклад 82

Оцтової кислоти 2-((1-[3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)феніл]-метаноїл)аміноокси)етилловий естер

До 0°C розчину 3,4,5-трифтор-N-(2-гідроксиетокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензаміду (0,25г, 0,536ммоль) в ТГФ (10,72мл) додавали триетиламін (0,113мл, 0,804ммоль). Через 5хв, до холодного розчину додавали ацетилхлорид (0,039мл, 0,536ммоль), після чого негайно утворювався осад. Після перемішування протягом 50хв при 0-5°C, реакційну суміш розділяли між водою (20мл) і етилацетатом (20мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (20мл). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом магнію. Одержану суміш фільтрували і залишок на фільтрі промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи жовте масло (0,1755г). Хроматографували неочищене масло використовуючи градієнт гексани і етилацетат. Об'єднували фракції і видалляли розчинник у вакуумі одержуючи тверду речовину. Тверду речовину

перекристалізували з суміші гексани/ацетон одержуючи 0,0221г (8%) твердої речовини;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  10,15 (ш с, 1H), 8,49 (ш с, 1H), 7,88 (т,  $J=0,9\text{Гц}$ , 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 6,69 (дд,  $J=8,55, 5,86\text{Гц}$ , 1H), 4,53 (ш с, 2H), 4,19 (ш с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,81 (ш с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (375МГц, Ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  -139,52 (ш т, 1F), -146,62 (ш к, 1F), -153,43 (ш с, 1F). Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$ : С, 42,54/40,87; Н, 3,17/2,98; N, 5,51/5,17.

#### Приклад 83

[3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)феніл]-(4-гідроксиізоксазолідин-2-іл)метанон

До розчину, що перемішується, 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти пентафторфенілового естеру (171мг, 0,306ммоль) і хлориду 4-гідрокситетрагідроізоксазол-2-іл (BIONET, 58мг, 0,46ммоль) в диметилформаміді (2мл) додавали 4-метилморфолін (0,1мл, 0,91ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г. Додавали етилацетат (50мл) і суміш промивали водою (3×10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл). Екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Хроматографією (10% метанол-дихлорметан) одержували червоно-коричнєве масло, що тверділо при стоянні. Перекристалізували з ацетон-ефір одержуючи [3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)феніл]-(4-гідроксиізоксазолідин-2-іл)метанон (61мг, 43% вихід) як білий порошок: Тпл. 122-124°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (ш с, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,38 (дд,  $J=8,6, 1,7, 1,2\text{Гц}$ , 1H), 7,12 (м, 1H), 6,68 (тд,  $J=8,8, 5,2\text{Гц}$ , 1H), 4,82 (м, 1H), 4,71 (ш д,  $J=4,2\text{Гц}$ , ОН), 3,98 (дд,  $J=8,8, 4,2\text{Гц}$ , 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,75 (дд,  $J=11,8, 0,9\text{Гц}$ , 1H);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  -30,5, -135,4, -144,4. Елементний аналіз розраховано/знайдено  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ : С, 41,40/41,52; Н, 2,61/2,53; N, 6,03/6,05.

#### Приклад 84

5-Бром-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фторфеніламіно)бензамід

Розчин 5-бром-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (0,240г, 0,429ммоль) і триетиламіну (0,2г, 1,98ммоль) в тетрагідрофурані (16мл) гідрували над нікелем Ренея (0,12г, попередньо промитого тетрагідрофураном) при 10псі при кімнатній температурі загалом 7 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічні розчини двічі промивали водою, двічі насиченим водним розчином хлориду натрію, збирали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. ВЕРХ очищення проводили використовуючи УМС 30×100мм 5μ (C18) колонка 0-100% ацетонітрил (3,0% н-пропанол)/100-0% вода (3,0% н-пропанол) 30мл/хв. Бажані фракції збирали, концентрували і сушили у вакуумній печі протягом ночі при 50°C одержуючи 5-бром-N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фторфеніламіно)бензамід як білу тверду речовину (0,054г, 30%): Тпл. = 143,5-144,5°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,95 (ш с, 1H), 8,74 (ш с, 1H), 7,68 (д, 1H,  $J=6,1\text{Гц}$ ), 7,17 (т,

1H,  $J=9,8\text{Гц}$ ), 7,01-7,04 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 4,81 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,69-3,71 (м, 2H), 3,3, (2H, під HDO); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 435,0/437,0.

#### Приклад 85

N-(2,3-Дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фторфеніламіно)бензамід

Розчин N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензаміду (0,260г, 0,539ммоль) і триетиламіну (2,0мл, 14,3ммоль) в тетрагідрофурані (14мл) гідрували над нікелем Ренея (0,2г вологого) при 50псі при кімнатній температурі протягом 20 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічні розчини двічі промивали насиченим бікарбонатом натрію розчин, двічі водою, збирали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. ВЕРХ очищення проводили використовуючи а УМС 30×100мм 5μ (C18) колонка 0-100% ацетонітрил (3,0% н-пропанол)/100-0% вода (3,0% н-пропанол) 30мл/хв. Бажані фракції збирали і концентрували. Одержаний залишок екстрагували етилацетат/водою. Органічні шари промивали насиченим NaCl розчином, збирали і сушили у вакуумі одержуючи N-(2,3-дигідроксипропокс)-3,4-дифтор-2-(2-фторфеніламіно)бензамід як білу тверду речовину (0,061г, 31%): Тпл. = 113-115°C;  $^1\text{H}$ ЯМР (400МГц;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,10-7,19 (м, 2H), 7,02 (т, 1H,  $J=7,4\text{Гц}$ ), 6,84-6,93 (м, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,57-4,58 (м, 1H), 3,86-3,88 (м, 1H), 3,67-3,73 (м, 2H), 3,3 (2H, під HDO); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) = 357,1; Елементний аналіз розраховано/знайдено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 53,94/53,97; Н, 4,24/4,37; N, 7,86/7,83.

#### Приклади 86-97

Приклади 86-97 одержували використовуючи комбінації синтетичних способів, як описано нижче, шляхом комбінування відповідного алкоксиаміну і пентафторфенілового естеру, одержували як описано вище. Загальна методика:

Стадія А: У споряджені 2-горлі колби додавали прийнятний пентафторфеніловий естер діариламіну (0,12ммоль) як тверду речовину і розводили 2мл N,N-диметилформаміду. Використовуючи роздатчик, в кожену реакційну суміш додавали 0,2 грам морфолінової смоли закріпленої на полімері (одержували від Novabiochem або одержували за способом Booth and Hodges: J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4842). Одержували розчини гідроксиламінацетоніду в N-диметилформаміді (0,8М, 1,6мл) і розділяли (0,1ммоль, 0,2мл) у відповідні реакційні суміші. Реакційні суміші закривали кришками і залишали збовтуватись на орбітальному шейкері на 5 днів при кімнатній температурі. До 14 реакційних сумішей додавали 0,2 грам тріс(2-аміноетил)аміну [Novabiochem; дивіться також: Booth, R. J.; Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4842], закріпленого на полімері, 0,1 грам метилізоуанату на полімері [Novabiochem; дивіться також: Booth, R. J.; Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4842], і 1мл дихлорметану. Реакційні суміші закривали і залишали збовтуватись ще 6 годин при кімнатній температурі. Реакційні суміші фільтрували крізь фільтр Specdisk 3A і промивали 6мл 10% мета-

нол/дихлорметан розчину і концентрували в потоці азоту.

Стадія Б: До одержаних ацетонідбензамідів додавали 2мл метанолу, 0,05мл деіонізованої води, приблизно 2 міліграм п-толуолсульфонової кислоти і 0,1 грам гліцеринової смоли. Реакційні суміші закривали тefлоновими пробками і залишали збовтуватись 17 годин. Реакційні суміші фільтрували крізь фільтр Specdisk 3A і промивали 6мл 50% метанолу в дихлорметані і концентрували в потоці азоту. Проводили очищення всіх зразків використовуючи колонку SQ1600 Combi-Flash використовуючи в якості елюенту ацетонітрил/вода (0,05% трифтороцтової кислоти). PX/MC проводили використовуючи колонку CPI 120SE (4,6×50мм) використовуючи в якості елюенту ацетонітрил/вода (0,05% трифтороцтової кислоти).

Приклад №	Сполуки	Формула	Точна маса Знайдено
86	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід	$C_{18}H_{14}ClF_2I_2N_2O_4$	499 (XIAT*)
87	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4,5-трифторбензамід	$C_{18}H_{13}ClF_3I_2N_2O_4$	517 (XIAT*)
88	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифторбензамід	$C_{18}H_{13}BrClF_2I_2N_2O_4$	577/579 (XIAT*)
89	N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{17}F_2I_2N_2O_4$	479 (XIAT*)
90	N-(2,3-Дигідроксипропокси)-3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}F_3I_2N_2O_4$	495 (XIAT*)
91	5-Бром-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}BrF_2I_2N_2O_4$	557/559 (XIAT*)
92	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4-дифторбензамід	$C_{17}H_{18}ClF_2I_2N_2O_4$	513 (XIAT*)
93	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4,5-трифторбензамід	$C_{17}H_{18}ClF_3I_2N_2O_4$	531 (XIAT*)
94	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4-дифторбензамід	$C_{17}H_{18}BrClF_2I_2N_2O_4$	591/593 (XIAT*)
95	N-(3,4-Дигідроксибутокс)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}F_2I_2N_2O_4$	493 (XIAT*)
96	N-(3,4-Дигідроксибутокс)-3,4,5-трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}F_3I_2N_2O_4$	511 (XIAT*)
97	5-Бром-N-(3,4-дигідроксибутокс)-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}BrF_2I_2N_2O_4$	571/573 (XIAT*)

#### Приклади 98-235

Приклади 98-235 одержували використовуючи комбінації синтетичних способів, як описано нижче, шляхом комбінування відповідного алкоксиаміну і пентафторфенілового естеру, одержували як описано вище. Загальна методика: У двогорлі колби додавали по 100-110мг морфоліну закріплено на полімері (3,55ммоль N/г) використовуючи розтатчик. [Морфолінометилова смола закріплена на полімері є комерційно доступною (Novabiochem) або можна одержати за способом

Booth and Hodges: J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4842]. Вміст колб послідовно обробляли послідовно 0,08М готового розчину алкоксиаміну в ДМФА (0,6мл, 0,048ммоль) і 0,12М готового розчину пентафторфенілового естеру в ДМФА (0,48мл, 0,0576ммоль, 1,2ек). Колби закривали тefлоновими пробками і поміщали на орбітальний шейкер при кімнатній температурі. Через 48г, реакційні суміші обробляли тріс(2-аміноетил)аміном закріпленням на полімері (100мг, 4,28ммоль/г) [Novabiochem; дивіться також: Booth, R. J.; Hodges, J. C. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 4842] і дихлорметаном (1,0мл). Колби закривали і знову збовтували 6г. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь фільтр Speckdisc 3A і промивали 10% розчином метанол-дихлорметан (3×2мл). Фільтрати концентрували в потоці азоту і очищали за допомогою BEPX використовуючи колонку SQ1600 Combiflash і використовуючи в якості елюенту ацетонітрил/вода (0,05% трифтороцтової кислоти). PX/MC проводили використовуючи колонку CPI 120SE C18 (0,0046×0,050мм) використовуючи в якості елюенту ацетонітрил/вода (0,05% трифтороцтової кислоти).

Приклад №	Сполуки	Формула	Маса (XIAT*)
98	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}BrClF_2I_2N_2O_3$	561/563 (M+1)
99	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{14}ClF_2I_2N_2O_3$	483 (M+1)
100	3,4,5-Трифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	481 (M+1)
101	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(3-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}ClF_3I_2N_2O_3$	501 (M+1)
102	5-Бром-3,4-дифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}BrF_2I_2N_2O_3$	541/543 (M+1)
103	3,4-Дифтор-N-(3-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{17}F_2I_2N_2O_3$	463 (M+1)
104	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутокс)бензамід	$C_{17}H_{18}ClF_2I_2N_2O_3$	496,9 (M+1)
105	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідроксибутокс)бензамід	$C_{17}H_{18}ClF_3I_2N_2O_3$	514,9 (M+1)
106	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідроксибутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}F_3I_2N_2O_3$	494,9 (M+1)
107	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутокс)бензамід	$C_{17}H_{18}BrClF_2I_2N_2O_3$	574,8/576,8 (M+1)
108	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}BrF_2I_2N_2O_3$	554,9/556,9 (M+1)
109	3,4-Дифтор-N-(2-гідроксибутокс)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{18}F_2I_2N_2O_3$	476,9 (M+1)

110	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}Cl_2F_3I_2N_2O_3$	530,8 (M+1)
111	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_2I_2N_2O_3$	510,9 (M+1)
112	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}F_3I_2N_2O_3$	481,1 (M+1)
113	5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}BrF_3I_2N_2O_3$	559,0/561,0 (M+1)
114	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	515,1 (M+1)
115	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}F_3I_2N_2O_3$	481,1 (M+1)
116	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_4I_2N_2O_3$	407,4 (M+1)
117	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}F_4I_2N_2O_3$	373,5 (M+1)
118	2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксибутоксид)бензамід	$C_{17}H_{15}BrF_2I_2N_2O_3$	433,3/435,3 (M+1)
119	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}ClF_2I_2N_2O_3$	496,9 (M+1)
120	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_2I_2N_2O_3$	482,9 (M+1)
121	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	500,9 (M+1)
122	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{15}F_3I_2N_2O_3$	480,9 (M+1)

123	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}BrClF_2I_2N_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
124	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{16}BrF_2I_2N_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
125	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_3I_2N_2O_3$	375,0 (M+1)
126	3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{17}F_2I_2N_2O_3$	462,9 (M+1)
127	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}Cl_2F_2I_2N_2O_3$	516,8 (M+1)
128	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	466,9 (M+1)
129	5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}BrF_3I_2N_2O_3$	545,0/547,0 (M+1)
130	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	500,9 (M+1)
131	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	466,9 (M+1)
132	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_4I_2N_2O_3$	393,4 (M+1)
133	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}F_4I_2N_2O_3$	359,4 (M+1)
134	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-1-метилетоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_2I_2N_2O_3$	482,9 (M+1)

135	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	500,9 (M+1)
136	3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{17}H_{17}F_2I_2N_2O_3$	462,9 (M+1)
137	5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{17}H_{16}BrF_2I_2N_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
138	3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{17}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	480,9 (M+1)
139	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}BrClF_2I_2N_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
140	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}Cl_2F_2I_2N_2O_3$	516,8 (M+1)
141	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{17}H_{16}ClF_2I_2N_2O_3$	496,9 (M+1)
142	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксиетоксид)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	501,1 (M+1)
143	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{21}ClF_2I_2N_4O_4$	568,0 (M+1)
144	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{20}BrClF_2I_2N_4O_4$	645,9/647,9 (M+1)
145	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{20}ClF_3I_2N_4O_4$	585,9 (M+1)
146	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід	$C_{19}H_{19}F_3I_2N_4O_4$	566,0 (M+1)

147	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{21}H_{20}BrF_2I_2N_4O_4$	625,9/627,9 (M+1)
148	3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{21}H_{21}F_2I_2N_4O_4$	548,0 (M+1)
149	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{20}Cl_2F_2I_2N_4O_4$	601,9 (M+1)
150	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{21}H_{21}ClF_2I_2N_4O_4$	582,0 (M+1)
151	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{21}F_3I_2N_4O_4$	551,9 (M+1)
152	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{20}ClF_3I_2N_4O_4$	585,8 (M+1)
153	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{21}F_3I_2N_4O_4$	551,9 (M+1)
154	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{20}ClF_4I_2N_4O_4$	478,4 (M+1)
155	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{20}H_{21}ClF_3I_2N_4O_4$	460,0 (M+1)
156	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_2I_2N_4O_4$	482,9 (M+1)
157	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропоксид)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-бензамід	$C_{17}H_{16}F_3I_2N_4O_4$	480,9 (M+1)

	метилфеніламіно)бензамід		
158	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}BrClF_2I_2N_2O_3$	560,8/562,8 (M+1)
159	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{15}BrF_2I_2N_2O_3$	540,8/542,8 (M+1)
160	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}ClF_3I_2N_2O_3$	500,8 (M+1)
161	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}Cl_2F_2I_2N_2O_3$	516,8 (M+1)
162	3,4-Дифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{17}F_2I_2N_2O_3$	462,9 (M+1)
163	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_2I_2N_2O_3$	496,9 (M+1)
164	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{14}F_3I_2N_2O_3$	466,9 (M+1)
165	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}ClF_3I_2N_2O_3$	500,8 (M+1)
166	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{13}ClF_4N_2O_3$	393,1 (M+1)
167	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{14}F_4N_2O_3$	359,4 (M+1)
168	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{14}ClF_3N_2O_3$	375,1 (M+1)
169	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропокси)-бензамід	$C_{18}H_{14}F_3I_2N_2O_3$	466,9 (M+1)
170	2-(2-Хлор-4-йод-феніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	514,9 (M+1)
171	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{14}F_3I_2N_2O_3$	494,9 (M+1)
172	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{15}BrF_2I_2N_2O_3$	554,9/556,9 (M+1)
173	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}BrClF_2I_2N_2O_3$	574,8/576,8 (M+1)
174	3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{13}F_2I_2N_2O_3$	477,0 (M+1)
175	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-бензамід	$C_{17}H_{15}Cl_2F_2I_2N_2O_3$	530,9 (M+1)
176	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_2I_2N_2O_3$	510,9 (M+1)
177	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}F_3I_2N_2O_3$	481,1 (M+1)
178	5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}BrF_3I_2N_2O_3$	559,0/561,0 (M+1)
179	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_3I_2N_2O_3$	515,1 (M+1)
180	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_3$	407,4 (M+1)
181	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-	$C_{17}H_{14}F_4N_2O_3$	373,5 (M+1)

	дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід		
182	2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}BrF_3N_2O_3$	433,3/435,3 (M+1)
183	Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{18}ClF_2I_2N_2O_4$	575,0 (M+1)
184	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{17}ClF_3I_2N_2O_4$	592,9 (M+1)
185	3,4,5-Трифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{23}H_{20}F_3I_2N_2O_4$	573,0 (M+1)
186	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-бензамід	$C_{22}H_{17}BrClF_2I_2N_2O_4$	652,8/654,8 (M+1)
187	5-Бром-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{23}H_{20}BrF_2I_2N_2O_4$	632,9/634,9 (M+1)
188	3,4-Дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{22}H_{21}F_2I_2N_2O_4$	555,0 (M+1)
189	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{17}Cl_2F_2I_2N_2O_4$	608,9 (M+1)
190	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{23}H_{20}ClF_2I_2N_2O_4$	588,9 (M+1)
191	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{18}F_3I_2N_2O_4$	558,9 (M+1)
192	5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{23}H_{17}ClF_3I_2N_2O_4$	592,8 (M+1)
193	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{18}F_3I_2N_2O_4$	558,9 (M+1)
194	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{17}ClF_4N_2O_4$	485,4 (M+1)
195	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{18}F_4N_2O_4$	451,5 (M+1)
196	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-феноксипропокси)бензамід	$C_{22}H_{18}ClF_3N_2O_4$	467,0 (M+1)
197	3,4-Дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{19}H_{21}F_2I_2N_2O_3$	491,0 (M+1)
198	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід	$C_{18}H_{17}ClF_3I_2N_2O_3$	528,9 (M+1)
199	3,4,5-Трифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{19}H_{20}F_3I_2N_2O_3$	508,9 (M+1)
200	5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-бензамід	$C_{18}H_{17}Cl_2F_2I_2N_2O_3$	544,9 (M+1)
201	5-Хлор-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)бензамід	$C_{19}H_{20}ClF_2I_2N_2O_3$	524,9 (M+1)
202	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)бензамід	$C_{18}H_{18}F_3I_2N_2O_3$	495,1 (M+1)
203	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)-бензамід	$C_{18}H_{17}ClF_4N_2O_3$	421,4 (M+1)
204	3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-	$C_{19}H_{21}F_2I_2N_2O_4$	507 (M+1)



	метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід		
205	3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід	$C_{19}H_{20}F_3I_2N_2O_4$	525 (M+1)
206	5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід	$C_{19}H_{18}BrF_2I_2N_2O_4$	585/587 (M+1)
207	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_2I_2N_2O_4$	527 (M+1)
208	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід	$C_{18}H_{17}ClF_3I_2N_2O_4$	545 (M+1)
209	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-метоксиетокси)етокси]бензамід	$C_{18}H_{17}BrClF_2I_2N_2O_4$	605/607 (M+1)
210	3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)-бензамід	$C_{18}H_{10}F_7I_2N_2O_3$	539,1 (M+1)
211	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{11}ClF_4I_2N_2O_3$	447,4 (M+1)
212	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{11}F_7N_2O_3$	413,4 (M+1)
213	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропокси)бензамід	$C_{18}H_{11}ClF_6N_2O_3$	429,0 (M+1)
214	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_4N_2O_3$	419,4 (M+1)
215	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-	$C_{18}H_{15}F_4N_2O_3$	385,4 (M+1)

	дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід		
216	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідроксиметилциклопропілметокси)бензамід	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401,0 (M+1)
217	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	492,9 (M+1)
218	3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	493,5 (M+1)
219	3,4,5-Трифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{15}F_4I_2N_2O_3$	511,1 (M+1)
220	5-Бром-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{15}BrF_3I_2N_2O_3$	571,0/573,0 (M+1)
221	4,5-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{16}F_3I_2N_2O_3$	493,1 (M+1)
222	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{16}F_4N_2O_3$	385,4 (M+1)
223	2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{16}BrF_3N_2O_3$	445,3/447,3 (M+1)
224	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-	$C_{18}H_{16}ClF_3N_2O_3$	401,4 (M+1)

	метокси)бензамід		
225	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(1-гідроксиметилциклопропіл-метокси)бензамід	$C_{18}H_{15}ClF_4N_2O_3$	419,1 (M+1)
226	2-(2,4-Дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_4$	389,4 (M+1)
227	5-Хлор-2-(2,4-дифторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід	$C_{17}H_{15}ClF_4N_2O_4$	423,4 (M+1)
228	2-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід	$C_{17}H_{16}BrF_3N_2O_4$	449,3/451,3 (M+1)
229	2-(4-Хлор-2-фторфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бензамід	$C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_4$	405,4 (M+1)
230	3,4,5-Трифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-феніламіноетокси)бензамід	$C_{22}H_{19}F_3I_2N_2O_2$	542,0 (M+1)
231	5-Бром-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-феніламіноетокси)бензамід	$C_{22}H_{19}BrF_2I_2N_2O_2$	574,0/576,0 (M+1)
232	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-феніламіно-етокси)бензамід	$C_{21}H_{17}ClF_2I_2N_2O_2$	544,0 (M+1)
233	2-(2-Хлор-4-йодфеніламіно)-3,4,5-трифтор-N-(2-феніламіно-етокси)бензамід	$C_{21}H_{16}ClF_3I_2N_2O_2$	562,0 (M+1)
234	3,4-Дифтор-2-(4-йод-2-метилфеніламіно)-N-(2-Феніламіно-етокси)бензамід	$C_{22}H_{20}F_2I_2N_2O_2$	524,0 (M+1)
235	5-Бром-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(2-феніламіноетокси)бензамід	$C_{21}H_{18}BrClF_2I_2N_2O_2$	622,0/624,0 (M+1)

## Приклад 236

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)-бензамід

Стадія А: N-Вос-О-Бензил-L-серин (8,86г, 30,0ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (94мл) і одержаний розчин охолоджували на 0°C бані з льодом. Однією порцією додавали метилйодид (15,0мл, 241ммоль). Через 5хв, трьома порціями протягом 10 хвилин додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 3,6г, 90ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 76г підтримуючи банею температуру близько 0°C. Реакційну суміш розводили холодним (0-5°C) етилацетатом (150мл) і по краплям протягом 10хв додавали воду (1,5мл). Температуру бані залишали повільно нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до в'язкого масла на роторному випаровувачі без нагрівання. Залишок розділяли між ефіром (100мл) і водою (300мл). Ефірний шар в подальшому промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150мл). Об'єднані водні розчини підкислювали до pH 3 використовуючи водну лимонну кислоту (2м) і екстрагували етилацетатом (3×150мл). Об'єднані екстракти промивали водою (2×150мл) і 5% водним розчином тіосульфату натрію (150мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували на роторному випаровувачі (без нагрівання) одержуючи (S)-3-Бензилокси-2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)пропанову кислоту як в'язке безбарвне масло (8,98г). Стадія Б: Кислоту одержану на Стадії А (8,95г, 28,9ммоль) розчиняли в метанолі (50мл) і дихлорметані (50мл). Одержаний розчин охолоджували до 0°C. По краплям

протягом додавали 1г триметилсилілдіазометан (2,0М в гексані, 26мл) і одержану реакційну суміш перемішували ще годину при 0°C. Додавали ще порцію триметилсилілдіазометану (2,0М в гексані, 3мл) і реакційну суміш перемішували ще 30хв при 0°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, не піднімаючи температуру розчину вище 20°C. Рідину, що залишилась, розчиняли в тетрагідрофуран-метанол (3:1, 200мл) і одержаний розчин охолоджували до 0°C. По краплям протягом 30хв додавали розчин боргідриду літію (2,0М в тетрагідрофурані, 20мл). Реакційну суміш перемішували 1г при 0°C і 1г при кімнатній температурі. Додавали ще порцію розчину боргідриду літію (20мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Обережно при інтенсивному перемішуванні додавали воду (30мл). Після закінчення виділення газу, додавали 50% водний розчин гідроксиду натрію (1мл) і перемішували реакційну суміш 20хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до приблизно 1/4 об'єму і розводили етилацетатом (300мл) і промивали водою (50мл), насиченим водним хлоридом амонію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Хроматографією масла, що залишилось, (40% етилацетат в гексанах) на силікагелі одержували ((R)-1-Бензил оксиметил-2-гідроксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (6,02г, 68% з N-Вос-О-Бензилсерину) як безбарвне масло:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,28 (м, 5H), 4,55 (ABквартет,  $J=8,0\text{Гц}$ ,  $\Delta\nu=16,4\text{Гц}$ , 2H), 4,13 (ш с, 1H), 3,85-3,55 (см, 4H), 2,86 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);  $[\alpha]_D^{25}=+77$  (метанол, с - 1мг/мл); МС ( $\text{XIAT}^+$ ) 296,2 (M+1, 10%), 222,1 (M+1- $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ , 60%), 196,1 (M+1- $\text{C}_5\text{H}_8\text{C}_2$ , 100%).

Стадія В, Г: Згідно з методикою Приготування 74, ((R)-1-Бензилоксиметил-2-гідроксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер можна перетворити у ((S)-2-Аміноокси-1-бензилоксиметилетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадія Г: ((S)-1-Бензилоксиметил-2-((1-[3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-феніл]метаноїл)аміноокси)етил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер можна одержати з ((S)-2-Аміноокси-1-бензилоксиметилетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру і 3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за методикою Прикладу 80, Стадія А.

Стадія Д: Обробка продукту Стадії Г йодтриметилсиланом з наступною обробкою водним розчином хлорводневої кислоти дає 3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід, який можна виділити як фармацевтично прийнятну сіль.

Приклад 237

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((N)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)-бензамід

Стадія А: Обробка ((R)-1-Бензилоксиметил-2-гідроксиетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру трет-бутилдиметилсилілхлоридом і імідазолом в диме-

тилформаміді забезпечує ((S)-1-Бензилоксиметил-2-(трет-бутилдиметилсиланілок-си)етил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадія Б: Витримання сполуки одержаної на Стадії А під тиском в атмосфері водню в присутності активованого паладію на вугіллі дає ((S)-2-(третбутилдиметилсиланілокси)-1-гідроксиметилетил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадія В, Г: Сполуку Стадії Б можна перетворити у ((S)-1-Амінооксиметил-2-(трет-бутилдиметилсиланілок-си)етил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер за допомогою загальної методики Приготування 74.

Стадія Г: ((S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-1-((1-[3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)феніл]метаноїл)амінооксиметил)етил)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер можна одержати за методикою Прикладу 80, Стадія А.

Стадія Д: Обробка продукту Стадії Г йодтриметилсиланом з наступною обробкою фторидом тетрабутиламонію забезпечує 3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-((S)-3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід, який можна виділити як фармацевтично прийнятну сіль

Приклад 238

(S)- і (R)-5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід

(S) і (R)-5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід можна одержати з 5-Хлор-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти по аналогії з Прикладами 236 і 237 відповідно.

Приклад 239

(S)- і (R)-5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід

(S) і (R)-5-Хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифтор-N-(3-гідрокси-2-метиламінопропокси)бензамід можна одержати з 5-хлор-2-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3,4-дифторбензойної кислоти по аналогії з Прикладами 236 і 237 відповідно.

Приклад 240

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метиламінопропокси)бензамід

Стадія А: N-(трет-Бутоксикарбоніл)-N-метил-2,3-епоксипропіламін [доступний за методикою описаною в літературі: Edwards, M. L.; Snyder, R. D.; Stemerick, D. M. J. Med Chem. 1991, 34, 2414] можна перетворити у (3-аміноокси-2-гідроксипропіл)метилкарбаїнової кислоти трет-бутиловий естер за допомогою загальної методики Прикладу 56.

Стадія Б, В: 3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідрокси-3-метиламінопропокси)бензамід можна одержати з (3-аміноокси-2-гідрокси-пропіл)метилкарбаїнової кислоти трет-бутилового естеру і 3,4-дифтор-2-(2-



фтор-4-йодфеніламіно)бензойної кислоти за допомогою загальної методики Прикладу 236, стадії Г і Д.

#### Приклад 241

Клітинні дослідження по вимірюванню інгібування MEK

Оцінку сполук як MEK інгібіторів проводили у дослідженні, в якому вимірювали їх здатність інгібувати фосфорилування MAP кінрази (ERK) в ракових клітинах ободової кишки 26 (C26). Оскільки ERK1 і ERK2 представляють тільки відомі субстрати для MEK, вимірювання інгібування ERK фосфорилування в клітинах забезпечує безпосереднє зчитування клітинного MEK інгібування за допомогою сполук винаходу. Коротко, дослідження включає обробку експоненціально ростучих клітин C26 різними концентраціями сполуки, що досліджується, (або розчинником) протягом однієї години при 37°C. Клітини потім промивали звільняючи від

сполуки/розчинника і лізували в розчині, що містить 70мМ NaCl, 50мМ гліцеролфосфату, 10мМ HEPES, pH 7,4, 1% Тритон X-100, 1мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 100мкМ PMSF, 10мкМ лейпептин і 10мкМ пепстатину. Надосадкові рідини потім піддавали гелелектрофорезу і Вестерн блотуванню використовуючи первинне антитіло, що розпізнає подвійно фосфорильований ERK1 і ERK2. Для оцінки загальних MAPK рівнів, плями надалі 'десорбували' і повторно мітили 1:1 сумішшю поліклональних антитіл, що розпізнають нефосфорильовані ERK1 і ERK2.

Дані ігібування одержані з використанням описаної вище методики приведені в Таблиці 1. Якщо було досліджено декілька концентрацій, IC<sub>50</sub> значення (концентрація, яка дає 50% інгібування) визначали графічно з кривої доза:відповідь для % інгібування. Інакше, визначали відсоток інгібування визначених концентрацій.

Таблиця 8

Клітинне інгібування ERK фосфорилування сполуками винаходу

Сполука Прикладу №	IC <sub>50</sub> (μM)	% Інгібування @0,1 мкМ	% Інгібування @1μM	% Інгібування @10μM
1	0,008			
2	0,003			
3	0,004			
4	0,002			
5	0,003			
6	0,005			
7	0,005			
8	0,0003			
9	0,00007			
10	0,0003			
11	0,002			
12	0,022			
13	0,002			
14	0,002			
15	0,001			
16	0,02			
17	0,045			
18	0,002			
19	0,001			
20	0,003			
21	0,0018			
22	0,0077			
23	0,032			
24	0,026			
25	0,052			
26	0,24			
27	0,12			
28	0,12			
29	0,047			
30	0,13			
32	0,0044			
33	0,005			
34	0,001			
35	0,006			
36	0,053			

37	0,03			
38	>1,00			
39	0,0004			
40	0,0014			
41	0,00073			
42	0,0027			
43	0,0018			
44	0,003			
45	0,019			
46	0,582			
47	0,001			
48	0,0016			
49	0,00033			
50	0,00083			
51	0,0038			
52	0,0078			
53	0,0012			
54	0,0012			
55	0,0045			
58	0,06			
61	0,15			
62	0,018			
63	0,047			
64	0,013			
65	0,014			
66	0,002			
67	0,006			
68	0,024			
69	0,06			
70	0,2			
71	0,12			
72	0,019			
73	0,08			
74	0,018			
75	0,042			
76	0,006			
77	0,24			
78	0,23			
79	0,02			
80	0,49			
81	0,134			
82	>1			
83	0,041			

131

76425

132

85	0,054			
86	0,019			
87	0,025			
88	0,11			
89	0,012			
90	0,04			
91		89,4	98,9	
92		51,8	92,4	
93		4	79,1	
94	0,28			
95	0,19			
96		35	87,1	
97		30,1	91,9	
98	0,011			
99	0,018			
100	0,058			
101	0,225			
102	0,275			
103	0,487			
104	0,024			
105		3,3	71,3	
106		13,2	81,6	
107	0,076			
108		74	94,6	
109	0,038			
111		78	93,4	
112		95,2	95,5	
113		89,9	94,6	
114		90,5	97,3	
115		94,8	98,5	
116			62,8	75,8
117		0	66,7	86,9
118		74,6	95,6	
119		87,4	97,9	
120	0,014			
121		46,9	85,5	
122		49,6	87,3	
123	0,021			
124		78	96,9	
125		9,1	89	
126	0,026			
127	0,025			
128	0,009			
129		100	100	
130	0,004			
131		78,7	91,3	
132			45,7	80,6
133		0	26,4	
134	0,37			
135		0	41,4	
136	0,25			
137	0,1			
138		0	19,6	
139	0,36			
140	0,45			
141		38	92,7	
142		31	91,4	
143	0,6			
145	0,1			
146		0	40,5	
147	0,1			

148	0,23			
149	0,17			
150		49	99,9	
151	0,041			
152		59,2	90,3	
153		13,9	89,5	
154			8,9	51
155		0	30,9	
156	0,011			
157		50,7	91,5	
159		88,4	100	
160		71,9	96,8	
161	0,015			
162	0,00785			
163		88,9	95,1	
164	0,003			
165	0,004			
166		0	31,9	88,7
167			80,5	89,2
168		48,8	89,5	
169	0,014			
170		19	85,7	
171		35,6	94,6	
172		41,9	92,9	
173	0,3			
174	0,1			
175	0,18			
176		14,1	87,7	
177		91,6	95,7	
178		61,8	94,9	
179		90,4	99,3	
180			34	58,6
181			0	65,1
182		13,1	81,9	
183	0,053			
184		16,1	82,5	
185		6,2	71,9	
186	0,034			
187		13,8	83,3	
188	0,044			
190		51,5	94,6	
191	0,006			
192	0,007			
193	0,01			
194		0	0	
195			26,7	82,6
196		10,2	82,8	
197	0,051			
198		0	43,5	
199	0,1			
200	0,3			
201	0,1			
202		59,7	94,6	
203			0	37,4
206	0,14			
207	0,212			
208	1,029			
210		79,7	99,2	
211			35	71,9
212			20,1	85,1
213		6,2	78,7	

214			15,4	38,2
215			11,7	84,8
216		41,2	87,6	
217		26,9	93,1	
218		87	96,9	
219		65,3	96,2	
220		35,4	88,8	
221		46	92,4	
222			9,6	55,6
223		5,2	56,7	
224		0	18,1	
225		0	8,7	36,9

## Приклад 242

Викликаний карагінаном набряк підшви (CFE) в щурчій моделі Безпородним самцям щурів Вістар (135-150г, Charles River Labs) вводили перорально 10мл/кг розчинника або сполуки, що досліджується, за одну годину до введення сонікованої суспензії карагану (1мг/0,1мл саліну). Караган вводили в підшви правої задньої лапи. Визначали об'єм лапи за допомогою ртутної плетизмографії негайно після введення і через п'ять годин після введення карагану. Визначали відсоток інгібування набряку, і розраховували ID40 використовуючи лінійну регресію. Порівнювали відмінності розбухання з контрольними тваринами оцінюючи їх і використовуючи 1-шляховий ANOVA, слідуючи тесту Дуннетта.

## Приклад 243

## Коллагеніндукований артрит у мишей

Коллагеніндукований артрит типу II (CIA) у мишей є експериментальною моделлю артриту, що має ряд патологічних, імунологічних і генетичних наслідків подібних ревматоїдному артриті. Захворювання індукується шляхом імунізації DBA/1 мишей 100мкг кологену типу II, який є основним компонентом з'єднувальних хрящів, що вивільнюється негайно в повний ад'ювант Фреунда. Чутливість захворювання регулюється локусом гену класу II MHC, який є аналогічним з асоційованим ревматоїдним артритом з HLA-DR<sub>4</sub>.

Прогресія і розвиток запального артриту в більшості імунізованих мишей характеризується збільшенням товщини лапи до 100%. Сполуки, що досліджуються, призначають мишам в кількостях: 20, 60, 100 і 200мг/кг ваги тіла/день. Час тесту може становити від декількох тижнів до декількох місяців, 40, 60 або 80 днів. Для оцінки розвитку захворювання від еритеми і набряку (стадія 1), деформацій суглобу (стадія 2) до суглобового анкілозу (стадія 3). Хвороба змінлива, так що може захоплювати одну або всі лапи тварини, будучи результатом для кожної з 12 мишей. Гістологія артриту суглобу об'єднує сіновіт, утворення панусу і ерозію кістки і хряща. Всі штами мишей, які є чутливими до CIA відповідають інтенсивним продукуванням антитіл на коллаген типу II, і це є помітною клітинною відповіддю на CII.

## Приклад 244

## SCW-індукований моносуглобовий аотирт

Артрит викликають як описано Schwab, et al., Infection and Immunity, 59:4436-4442 (1991) з незначними модифікаціями. Щури одержували 6мкг сонікованого SCW [в 10мкл Дульбекко PBS

226			41,5	84,1
227			24,2	63
228		48,6	92,4	
229		9,8	76,5	
230	0,051			
231	0,067			
232	0,022			
233	0,033			
234	0,054			
235	0,062			

(DPBS)] за допомогою внутріньоартеріальної ін'єкції в суглоб правої лапки в день 0. На 21 день, внутрішньовенно вводили DTK з 100мкг SCW (250мкл). Для оарльних досліджень сполук, сполуки суспендували в розчиннику (0,5% гідроксипропіл-метилцелюлоза/0,2% Tween 80), сонікували і вводили двічі на день (10мл/кг об'єму) починаючи за 1г до реактивації SCW. Сполуки вводили в кількостях від приблизно 10 до 500мг/кг ваги тіла/день, так 20, 30, 60, 100, 200 і 300мг/кг/день. Вимірювали набряк використовуючи визначення базисних об'ємів сенсibiliзованої задньої лапи перед реактивацією на 21 день, і порівнюючи потім з об'ємами наступних вимірювань на 22, 23, 24 і 25 день. Об'єм лапи визначали за допомогою ртутної плетизмографії.

## Приклад 245

## Мишача модель вуха-серце трансплантату

Fey, T.A. et al описали способи трансплантації гетерозіготного ядра неонатального серцевого трансплантату у вушну раковину мишей і щурів [J. Pharm. and Toxic. Meth. 39:9-17 (1998)]. Сполуки розчиняли в розчинах, що містили комбінацію абсолютного етанолу, 0,2% гідроксипропілметилцелюлози у воді, пропіленгліколь, кремофор і декстрозу, або інший розчинник або суспензуючий розчинник. Мишам вводили тільки перорально або внутрішньобрушінно один раз, двічі або тричі на день з 0 дня трансплантації (день 0) протягом 13 днів або доки трансплантати не були відторгнуті. Щурам вводили один раз, двічі або тричі на день починаючи з 0 дня і протягом наступних 13 днів. Кожну тварину анестезували і робили надріз на основі вуха тварини, надрізували тільки дорсальний епідерміс і дерміс. Надріз відкривали до хряща паралельного до голови і достатньо широко, щоб розташувати прийнятну для щура систему тунелювання або інструмент введення у випадку мишей. Анестезували новонароджених мишей або щурів віком не менше ніж 60 годин і звертали шию. Видаляли серце з грудної клітини, промивали саліном, розділяли пополам скальпелем і промивали стерильним саліном. Донорний фрагмент серця поміщали в попередньо підготовлений тунель використовуючи інструмент для введення і повітря або залишкову рідину обережно видаляли з тунелю за допомогою тиску світла. Не зашивали, адгезійно скріплювали, бандажували або обробляли антибіотиком, якщо потрібно.

Імплантати досліджували при 10-20-кратному збільшенні за допомогою стереоскопічно розсіюючого мікроскопу без анестезії. Реципієнтів, у

яких не спостерігається биття трансплантатів, можна анестезувати і дослідити на присутність електричної активності використовуючи платинові підшкірні електроди Grass E-2 розташовані або у вушній раковині або безпосередньо у трансплантаті і тахограф. Імплантати перевіряли 1-4 разів на день протягом 10, 20, 30 або більше днів. Порівнювали здатність сполук, що досліджуються, покращувати симптоми відторгнення трансплантату з контрольними сполуками, таким як циклоспорін, такролімус або перорально призначаємий лефлуномід.

#### Приклад 246

Анальгетичну активність сполук представленого винаходу досліджували за допомогою тесту на щурах. Щурам вагою від 175 до 200г вводили карагінан (2% в 0,9% водному розчині хлориду натрію, ін'єкційний об'єм - 100мкл) в ступню задньої кінцівки. Щурів поміщали на скляну платівку з опроміненням галогеновою лампою розташованою безпосередньо під місцем ін'єкції. Вимірювали час (в секундах) від початку освітлення до прибирання задньої кінцівки від скла і відмічали як затримка відсмикування лапи (PWL). Лікарські засоби давали орально через 2½ години після введення карагінану у ступню. Вимірювали PWL перед введенням карагінану, перед введенням лікарського засобу і через 1, 2 (і іноді 3) години після введення лікарського засобу.

Карагінан (полісахарід екстрагований з цукрового буряку) викликає стерильне запалення, коли вводиться під шкіру. Введення в у лапу щу-

ра викликає незначну або не спонтанну більзалежну поведінку, але індукує гіпералгезію (більзалежну відповідь більшої інтенсивності ніж очікувалось) при периферійному термальному або механічному стимулюванні. Ця гіпералгезія є максимальною на 2-3 годинах після введення. Лікування щурів різними анальгетичними засобами послаблює гіпералгезію вимірювану в такий спосіб і є традиційним тестом по визначенню анальгетичної дії у щурів. [Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32:77-88 and Kayser V, Guilbaud G. Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenan-induced inflammation in the rat. Pain 1987;28:99-108]. Необроблені щури мали PWL приблизно 10 секунд. Введення карагінану зменшує PWL до приблизно 3 секунд на протязі 4 годин, викликаючи термальною гіпералгезією. Інгібування термальної гіпералгезії викликаной карагінаном визначали по різниці між PWL до введення лікарського засобу і після введення лікарського засобу, і виражали як відсоток інгібування відповіді. Введення МЕК інгібіторів зменшує термальну гіпералгезію і залежить від дози (Таблиця 9).

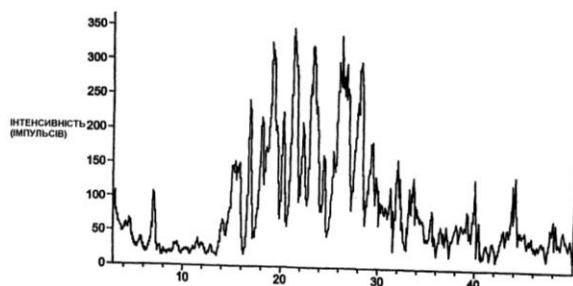
В таблиці 9, дози вводили перорально (ПО) і вимірювали інгібування відповіді через 1 годину (1г), 2 години (2г) або в деяких випадках, 3 години (3г) після введення лікарського засобу. Приведене інгібування і анальгетична дія.

Таблиця 9

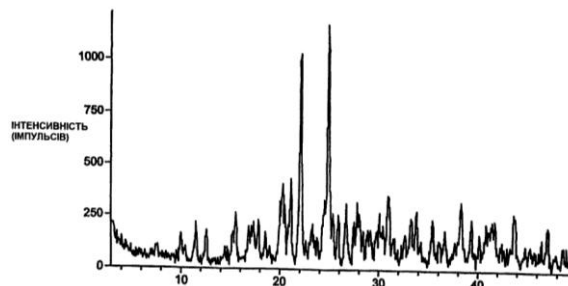
Введення МЕК інгібіторів щурам послаблює термальну гіпералгезію викликану введенням карагінану в підшову

Приклад №	Доза (ПО)	% Інгібування (1г)	% Інгібування (2г)	% Інгібування (3г)
9	30	103,0	114,4	65,2
	10	57,2	80,0	50,8
	3	38,1	44,3	26,1
34	10	39,6	61,5	
41	10	26,7	61,0	
55	10	36,8	60	22
54	10	49	52,9	29,6

ФІГ. 1

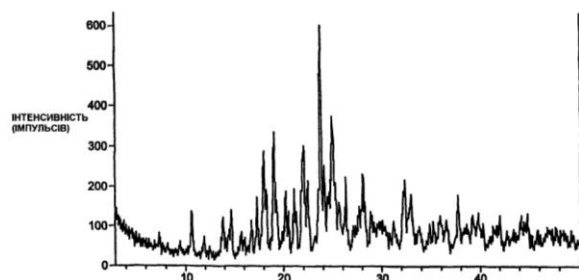


ФІГ. 2



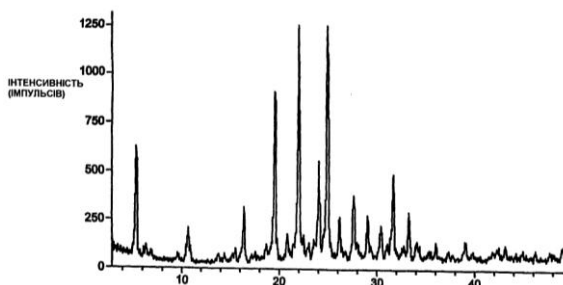
137

ФІГ. 3



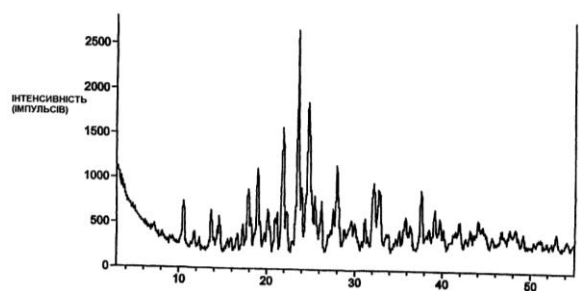
76425

ФІГ. 4



138

ФІГ. 5



ФІГ. 6

