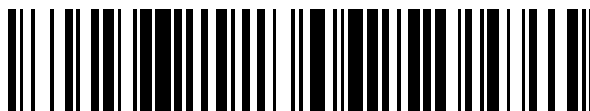


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 854**

51 Int. Cl.:

C07C 259/10 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2001 E 01952778 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 1301472**

54 Título: **Ésteres oxigenados de ácidos 4-yodofenilamino-benzhidroxámicos**

30 Prioridad:

19.07.2000 US 219372 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2014

73 Titular/es:

**WARNER-LAMBERT COMPANY LLC (100.0%)
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BARRETT, STEPHEN DOUGLAS;
BIWERSI, CATHLIN;
KAUFMAN, MICHAEL;
TECLE, HAILE;
WARMUS, JOSEPH SCOTT y
CHEN, MICHAEL HUAI GU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 461 854 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ésteres oxigenados de ácidos 4-yodofenilamino-benzhidroxámicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ésteres oxigenados de derivados de ácidos 4-yodofenilamino-benzhidroxámicos, a composiciones farmacéuticas y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas. También se desvelan formas cristalinas de ésteres oxigenados de derivados de ácidos 4-yodofenilamino-benzhidroxámicos, composiciones farmacéuticas y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Antecedentes de la invención

10 Las enzimas MAPK/ERK quinasas ("MEK") son quinasas de especificidad dual implicadas, por ejemplo, en la inmunomodulación, la inflamación y las enfermedades proliferativas tales como el cáncer y la reestenosis.

15 Las enfermedades proliferativas están causadas por un defecto en el sistema de señalización intracelular o en el mecanismo de transducción de señales de ciertas proteínas. Los defectos incluyen un cambio bien en la actividad intrínseca o en la concentración celular de una o más proteínas de señalización de la cascada de señalización. La célula puede producir un factor de crecimiento que se une a sus propios receptores, dando lugar a un bucle autocrino, que estimula de forma continua la proliferación. Las mutaciones o la sobreexpresión de proteínas de señalización intracelular puede conducir a señales mitogénicas falsas en la célula. Algunas de las mutaciones más frecuentes se producen en genes que codifican la proteína conocida como Ras, que es una proteína G que se activa al unirse a GTP y se desactiva al unirse a GDP. Los receptores de los factores de crecimiento mencionados anteriormente, y muchos otros receptores mitogénicos, cuando se activan, conducen a la conversión de la proteína Ras del estado unido a GDP al estado unido a GTP. Esta señal es un prerrequisito absoluto para la proliferación en la mayoría de los tipos de células. Los defectos en este sistema de señalización, especialmente en la desactivación del complejo Ras-GTP, son frecuentes en los cánceres y dan lugar a la activación crónica de la cascada de señalización por debajo de la proteína Ras.

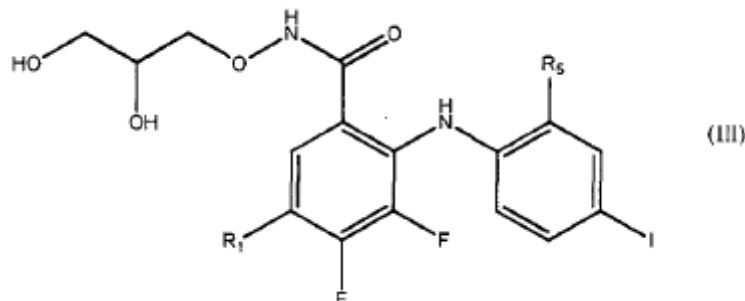
25 A su vez, la Ras activada conduce a la activación de una cascada de serina/treonina quinasas. Uno de los grupos de quinasas que se sabe que requieren un Ras-GTP activo para su propia activación es la familia Raf. Estas, a su vez, activan la MEK (por ejemplo, MEK₁ y MEK₂) que, a continuación, activa la MAP quinasa, ERK (ERK₁ y ERK₂). Parece que la activación de la MAP quinasa por los mitógenos es esencial para la proliferación, y que basta con la activación constitutiva de esta quinasa para inducir la transformación celular. El bloqueo de la señalización de la Ras secuencia abajo, por ejemplo, mediante el uso de una proteína Raf-1 dominante negativa, puede inhibir la mitogénesis por completo, ya sea inducida por los receptores de la superficie celular o por los mutantes oncogénicos de la Ras. Aunque la Ras no es en sí misma una proteína quinasa, participa en la activación de la Raf y de otras quinasas, muy probablemente mediante un mecanismo de fosforilación. Una vez activada, la Raf y otras quinasas fosforilan la MEK en dos residuos de serina estrechamente adyacentes, S²¹⁸ y S²²² en el caso de la MEK-1, que son el prerrequisito para la activación de la MEK como una quinasa. A su vez, la MEK fosforila la MAP quinasa tanto en un residuo de tirosina, Y¹⁸⁵, como en uno de treonina, T¹⁸³, separados por un único aminoácido. Esta doble fosforilación activa la MAP quinasa al menos 100 veces más. A continuación, la MAP quinasa activada puede catalizar la fosforilación de un gran número de proteínas, incluyendo varios factores de transcripción y otras quinasas. Muchas de estas fosforilaciones de la MAP quinasa son activadores mitogénicos de la proteína diana, tal como otra quinasa, un factor de transcripción u otra proteína celular. Además de la Raf-1 y la MEKK, hay otras quinasas que activan a MEK, y la propia MEK parece ser una quinasa de integración de señales. Lo que se sabe actualmente es que la MEK es muy específica de la fosforilación de la MAP quinasa. De hecho, hasta la fecha no se ha demostrado la existencia de ningún sustrato de la MEK distinto de la MAP quinasa, ERK, y la MEK no fosforila péptidos basados en la secuencia de fosforilación de la MAP quinasa, ni siquiera fosforila MAP quinasa desnaturalizada. Además, parece que la MEK se asocia fuertemente con la MAP quinasa antes de fosforilarla, lo que sugiere que la fosforilación de la MAP quinasa realizada por la MEK puede requerir una previa interacción fuerte entre las dos proteínas. Tanto este requisito como la poco habitual especificidad de la MEK sugieren que puede tener bastante diferencia en su mecanismo de acción con otras proteínas quinasas que se pueden encontrar inhibidores selectivos de la MEK, posiblemente funcionando a través de mecanismos alostéricos en vez de a través del bloqueo habitual del sitio de unión al ATP.

50 La solicitud de patente internacional publicada WO 00/37141 desvela ciertos derivados de fenilamina selectivos que son inhibidores de MEK y su actividad antitumoral cuando se usan en combinación con inhibidores mitóticos. La solicitud de patente internacional publicada WO 00/40327 desvela ciertos derivados de fenilamina que son inhibidores de MEK y su utilidad en la prevención o el tratamiento de infecciones virales.

55 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de MEK y que son útiles en el tratamiento de una variedad de estados patológicos proliferativos tales como afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:

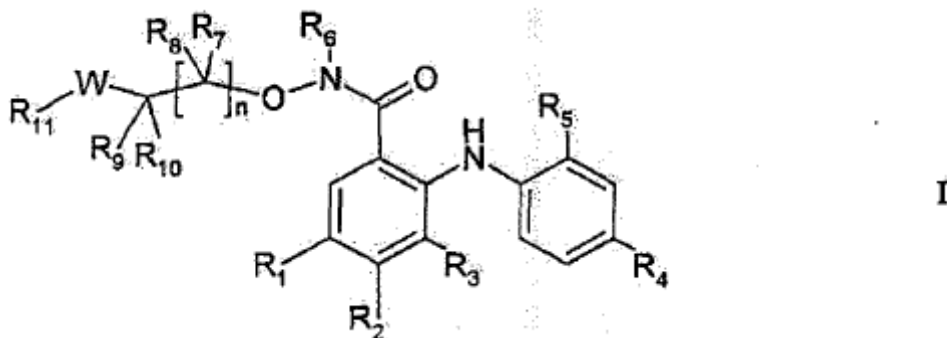


en la que

- 5 R₁ es hidrógeno o halo; y
 R₅ es fluoro o cloro

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

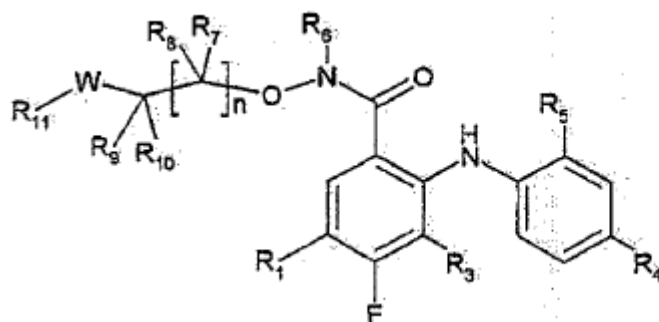
También se desvela un compuesto de fórmula:



10 en la que

- 15 R₁ es hidrógeno, halógeno o nitro;
 R₂ es hidrógeno o flúor;
 R₃ es hidrógeno o flúor;
 R₄ es hidrógeno, yodo, bromo, cloro o flúor;
 R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, trifluorometilo o ciano;
 n es 1 a 5;
 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈,
 perhaloalquilo (C₁₋₃), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₅)-alquilo (C₁₋₅), [alquil (C₁₋₄)]₂aminometilo, heterociclo (C₂₋₇)-
 alquilo (C₁₋₅) o ariloxialquilo (C₁₋₅), o se pueden unir de manera independiente para completar un anillo cíclico de
 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en
 O, S, NH y N-alquilo, en la que R₇ y R₈ se seleccionan, de manera independiente, para n > 1;
 R_a y R_b son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 W es O o NR_a;
 R₁₁ es hidrógeno; alquil C₁₋₈-alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₅)-alquil (C₁₋₅)fenilo,
 heteroarilo C₂₋₇, alquilcarbonilo (C₁₋₈), (fenil)carbonilo, (fenil)(alquil C₁₋₃)carbonilo o trifluoroalquilo (C₁₋₆);
 en la que los anteriores grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente
 sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en
 hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₃), COOR, OCOR_a, CONR_aR_b,
 NR_aCOR_b, SO, SO₂, SO₄ y SO₂NR_aR_b; y
 sales farmacéuticamente aceptables, amidas (C₁₋₆) y ésteres (C₁₋₆) del mismo; a condición de que cuando R₁₁
 sea fenilo y n sea 1, W no puede ser O;
 además, a condición de que el compuesto no sea
 5-bromo-N-(2-dietilamina-etoxi)-3,4-difluoro-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida;
 5-bromo-N-(2-dimetilamino-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida; o
 5-bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-dimetilamino-etoxi)-3,4-difluoro-benzamida.

También se desvela un compuesto de fórmula:



Ia

en la que

- 5 R₁ es hidrógeno o halógeno;
 R₃ es hidrógeno o flúor;
 R₄ es hidrógeno, yodo, bromo, cloro o flúor;
 R₅ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₈;
 n es 1 a 5;
 10 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, perhaloalquilo (C₁₋₃), heterociclo (C₂₋₇)-alquilo (C₁₋₅) o ariloxialquilo (C₁₋₅), o se pueden unir de manera independiente para completar un anillo cíclico de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, S, NH y N-alquilo, en la que R₇ y R₈ se seleccionan, de manera independiente, para n > 1;
 Ra y Rb son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 15 W es O o NRa;
 R₁₁ es hidrógeno; alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₆, alcoxi (C₁₋₅)-alquil (C₁₋₅), fenilo, alquilcarbonilo (C₁₋₈) o trifluoroalquilo (C₁₋₆);
 en la que los anteriores grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en
 20 hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₃), COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO₂, SO₄ y SO₂NRaRb; y
 sales farmacéuticamente aceptables, amidas (C₁₋₆) y ésteres (C₁₋₆) del mismo; a condición de que cuando R₁₁ sea fenilo y n sea 1, W no puede ser O;
 además, a condición de que el compuesto no sea
 25 5-bromo-N-(2-dietilamino-etoxi)-3,4-difluoro-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida;
 5-bromo-N-(2-dimetilamino-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida; o
 5-bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-dimetilamino-etoxi)-3,4-difluoro-benzamida.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada entre cáncer, reestenosis, psoriasis y aterosclerosis en un paciente; o para su uso en el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, dolor crónico y dolor neuropático en un paciente.

- 35 Se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se desvela un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o Ia.

- 40 También se desvela el uso de un compuesto de fórmula I o Ia para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Además, se desvelan procedimientos para tratar cáncer, reestenosis, psoriasis, enfermedad autoinmune, aterosclerosis, osteoartritis, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca, dolor crónico y dolor neuropático en un paciente en necesidad de los mismos, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o Ia.

Se desvela el uso de un compuesto de fórmula I o la para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, reestenosis, psoriasis, enfermedad autoinmune, aterosclerosis, osteoartritis, artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, dolor crónico y dolor neuropático.

- 5 Además, se desvela un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o la en combinación con radioterapia o al menos un agente quimioterapéutico.

En otro aspecto, se desvela una Forma cristalina I *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 7,1; 19,2 o 32,1.

- 10 También se desvela una Forma cristalina I *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 7,1; 19,2 y 32,1.

- 15 Además, se desvela una Forma cristalina I *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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 y 44,1.

También se desvela una Forma cristalina II *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 11,6; 12,6 o 24,9,

- 20 También se desvela una Forma cristalina II *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 11,6; 12,6 y 24,9.

- 25 Además; se desvela una Forma cristalina II *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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 y 47,0.

Además; se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 10,6; 13,7; 19,0 o 23,7.

- 30 Además; se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 10,6; 13,7; 19,0 y 23,7.

- 35 También se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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 y 37,7.

Además; se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 5,5 o 19,6.

- 40 También se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 5,5 y 19,6.

- 45 Además; se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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 y 39,0.

Además; se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 10,5; 13,7; 19,0 o 23,6.

- 50 También se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 10,5; 13,7; 19,0 y 23,6.

Además; se desvela una Forma cristalina I *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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 y 44,600.

- 5 También se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 5,6 o 19,6.

Además; se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 5,6 y 19,6.

Además; se desvela una Forma cristalina II *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida que tiene un patrón de difracción en polvo de difracción de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 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; 32,9; 33,3; 34,1; 420 y 42,3.

15 **Breve descripción de las figuras**

Fig. 1

Difractograma de la Forma I *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la intensidad máxima de aproximadamente 350 recuentos por segundo (rps))

Fig. 2

20 Difractograma de la Forma II *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la máxima intensidad de aproximadamente 1.200 rps)

Fig. 3

Difractograma de la Forma I *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la máxima intensidad de aproximadamente 600 rps).

25 Fig. 4

Difractograma de la Forma II de *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la máxima intensidad de aproximadamente 1.250 rps).

Fig. 5

30 Difractograma de la Forma I *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la máxima intensidad de aproximadamente 2.600 rps).

Fig. 6

Difractograma de la Forma II *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (eje $Y = 0$ a la intensidad máxima de aproximadamente 700 rps).

Descripción detallada de la invención

35 Ciertos términos se definen a continuación y por su uso en la presente divulgación.

Los términos "halógeno" o "halo", en la presente invención, se refieren a un átomo de flúor, bromo, cloro y yodo o fluoro, bromo, cloro y yodo. En el presente documento, se entiende que los términos flúor y fluoro, por ejemplo, son equivalentes.

40 Los grupos alquilo tales como "alquilo C_{1-8} " incluyen cadenas alifáticas (es decir, estructuras de radicales hidrocarbilo o hidrocarburo que contienen átomos de hidrógeno y carbono) con una valencia libre. Se entiende que los grupos alquilo incluyen estructuras de cadena lineal y ramificadas. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, 2,3-dimetilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, heptilo, octilo y similares. La expresión "alquilo C_{1-8} " incluye en su definición la expresiones "alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-5} ", "alquilo C_{1-4} " y "alquilo C_{1-3} ".

45 Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o más sustituyentes que se seleccionan, de manera independiente, de entre halo (fluoro, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquiloxi, radical heterocíclico y (radical heterocíclico)oxi. Los ejemplos específicos incluyen fluorometilo, hidroxietilo, 2,3-dihidroxietilo, (2- o 3-furanil)metilo, ciclopropilmetilo, benciloxietilo, (3-piridinil)metilo, (2- o 3-furanil)metilo, (2-tienil)etilo, hidroxipropilo, aminociclohexilo, 2-dimetilaminobutilo, metoximetilo, 50 *N*-piridiniletilo, dietilaminoetilo y ciclobutilmetilo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada unida a un átomo de oxígeno. La expresión "alcoxi C_{1-8} ", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a ocho átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi típicos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *t*-butoxi, pentoxi y similares. La expresión "alcoxi C_{1-8} " incluye en su definición las expresiones "alcoxi C_{1-6} " y "alcoxi C_{1-4} ".

Los grupos alqueno son análogos a los grupos alquilo, pero tienen al menos un doble enlace (dos átomos de carbono sp^2 adyacentes). Dependiendo de la colocación de un doble enlace y los sustituyentes, si los hubiera, la geometría del doble enlace puede ser *entgegen* (*E*) o *zusammen* (*Z*), *cis* o *trans*. Del mismo modo, los grupos alqueno tienen al menos un triple enlace (dos átomos de carbono sp adyacentes). Los grupos alqueno o alquino insaturados pueden tener uno o más dobles o triples enlaces, respectivamente, o una mezcla de los mismos; como los grupos alquilo, los grupos insaturados pueden ser de cadena lineal o ramificada, y pueden estar sustituidos como se describe tanto anteriormente para los grupos alquilo como, por ejemplo, en la divulgación. Los ejemplos de alquenos, alquinos y formas sustituidas incluyen *cis*-2-butenilo, *trans*-2-butenilo, 3-butenilo, 3-fenil-2-propinilo, 3-(2'-fluorofenil)-2-propinilo, 3-metil(5-fenil)-4-pentinilo, 2-hidroxi-2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-propenilo, 4-hidroxi-3-butenilo, 3-(3-fluorofenil)-2-propinilo y 2-metil-2-propenilo. En la fórmula I, el término "alqueno" incluye alqueno C_{2-6} o alqueno C_{2-4} .

Los grupos cicloalquilo tales como cicloalquilo C_{3-10} se refieren a una estructura de anillo de hidrocarburo saturado que contiene de 3 a 10 átomos. Los grupos cicloalquilo C_{3-10} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático no sustituido que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o fenantrilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en hidróxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, halógeno, ciano, alcoxi (C_{1-3}), COOR, OCORa, CONRaRb, NRaCORb, SO, SO_2 , SO_4 y SO_2NraRb , donde Ra y Rb son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

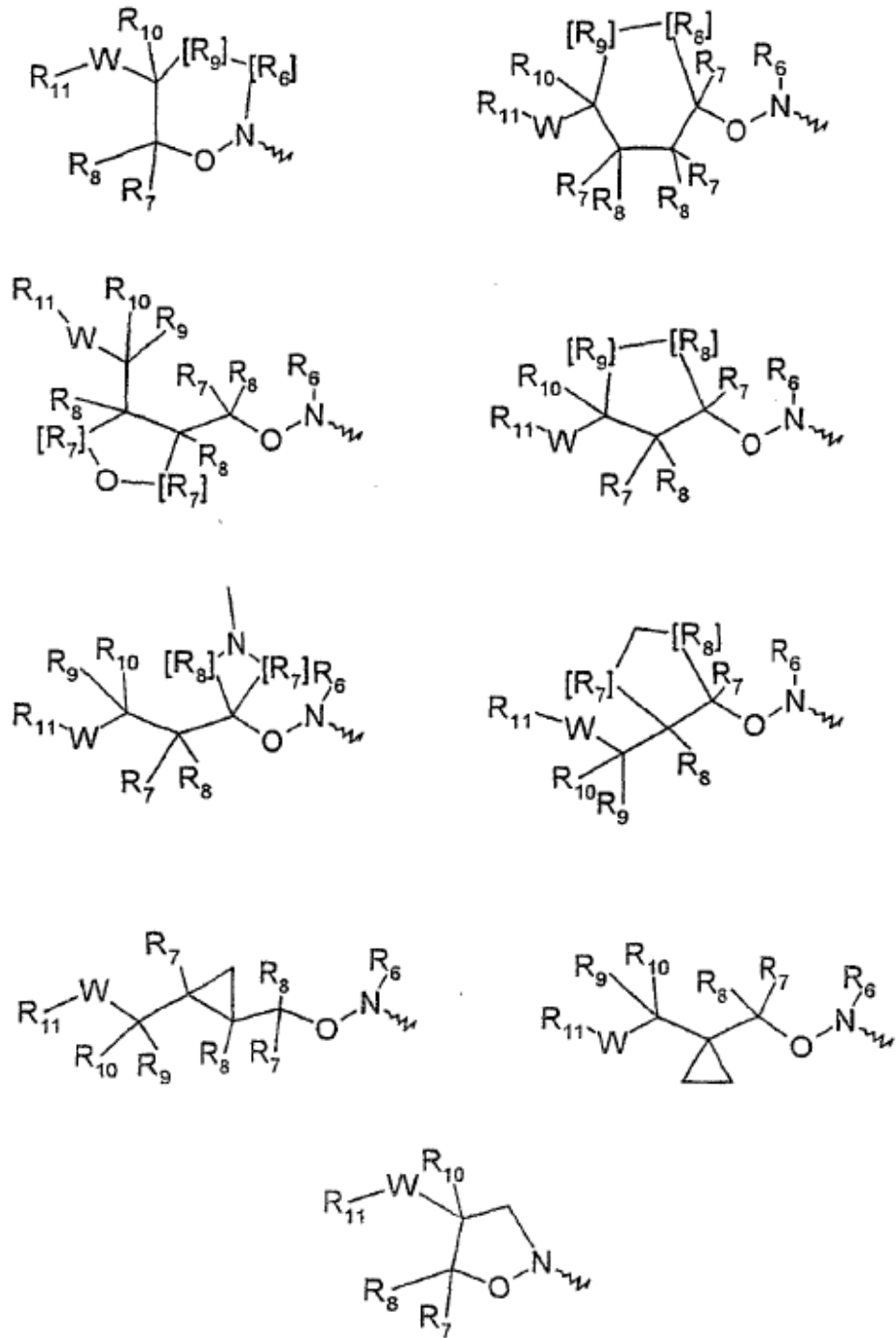
El término "ariloxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno.

Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclo C_{2-7} ", "heterociclo C_{2-9} " o "heteroarilo C_{2-7} " en la presente invención se refieren a un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros estable que está saturado o insaturado y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que proporcione una estructura estable.

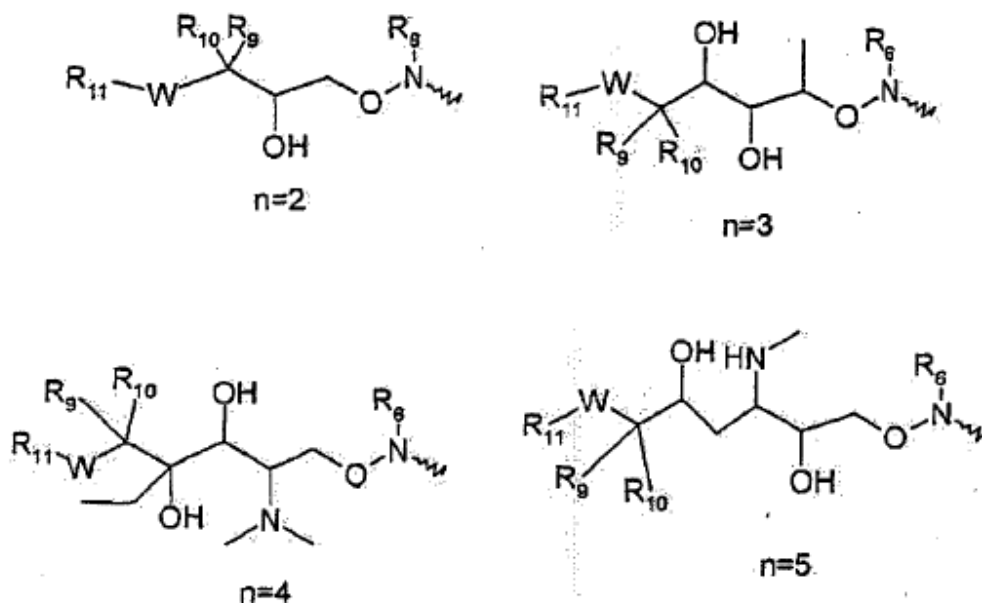
Los radicales heterocíclicos, que incluyen, pero sin limitación, heteroarilos, incluyen: furilo, (is)oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo y sus homólogos no aromáticos. Otros ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen tienilo, piperidilo, quinolilo, isotiazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirrolilo, pirrolidinilo, octahidroindolilo, octahidrobenzotiofuranilo, octahidrobenzofuranilo, (iso)quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo.

Las formas más generales de radicales hidrocarburo sustituidos incluyen hidroxialquilo, hidroxialqueno, hidroxialquino, hidroxialquino, hidroxialquino, hidroxialquino, hidroxialquino y las formas correspondientes para los prefijos amino-, halo- (por ejemplo, fluoro-, cloro- o bromo-), nitro-, alquil-, fenil-, cicloalquil- y así sucesivamente, o combinaciones de sustituyentes. De acuerdo con la Fórmula (I), por lo tanto, los alquilos sustituidos incluyen, pero sin limitación, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alquilalquilo (alquilos ramificados, tales como metilpentilo), (cicloalquil)alquilo, fenilalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilalquinoxialquilo, (radical heterocíclico)alquilo y (radical heterocíclico)oxialquilo. Por lo tanto, la fórmula I incluye hidroxialquilo, hidroxialqueno, hidroxialquino, hidroxialquino, hidroxialquino, hidroxialquino, aminoalquilo, aminoalqueno, aminoalquino, aminocicloalquilo, aminoarilo, alquilalqueno, (alquilaril)alquilo, (haloaril)alquilo, (hidroxiaril)alquino y así sucesivamente. R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} incluyen hidroxialquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-5})-alquilo (C_{1-5}), aminoalquilo, (por ejemplo, [alquil (C_{1-4})]₂aminometilo), perhalo-alquilo (C_{1-3}) (por ejemplo, trifluorometilo o trifluoroetilo), heterociclo (C_{2-7})-alquilo (C_{1-5}) y ariloxialquilo (C_{1-5}). Del mismo modo, R_{10} incluye hidroxialquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-5})-alquilo (C_{1-5}) y trifluoroalquilo (C_{1-6}).

Los ejemplos representativos de la unión independiente de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} para completar un anillo cíclico de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo se demuestran en los fragmentos que se muestran a continuación.



5 Los ejemplos representativos de fórmula I en la que R₇ y R₈ se seleccionan de manera independiente para n > 1 se ilustran en los fragmentos mostrados a continuación. Los fragmentos representados a continuación también muestran que, cuando n > 1, R₇ y R₈ se seleccionan de manera independiente para cada unidad (CR₇R₈).



La presente invención y divulgación incluye los hidratos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I. Los compuestos de la presente invención o aquellos compuestos desvelados de otra manera pueden poseer un grupo funcional suficientemente básico y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable. Dichas sales también se conocen como sales de adición de ácido. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en "Journal of Pharmaceutical Science", 66, 2-19 (1977), que son conocidas por el experto en la materia.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables el sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, bromhidrato yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprato, caprilato, acrilato, ascorbato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, glucuronato, glutamato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, hipurato, nitrato, estearato, ftalato, tereftalato, butin-1,4-dioato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*-acetoxibenzoato, naftalen-2-benzoato, ftalato, *p*-toluenosulfonato, *p*-bromobencenosulfonato, *p*-clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, trifluoroacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, hemitartrato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 1,5-naftalenodisulfonato, mandelato, tartrato y similares. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es el clorhidrato.

Se ha de reconocer que la naturaleza del contraión particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención normalmente no es de importancia fundamental, siempre y cuando la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y a condición de que el contraión no aporte cualidades no deseadas a la sal en su conjunto. Se entiende además que dichas sales pueden existir en forma de hidrato.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a cada uno de dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a

estereoisómeros que no son enantiómeros. El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refieren a una mezcla de enantiómeros.

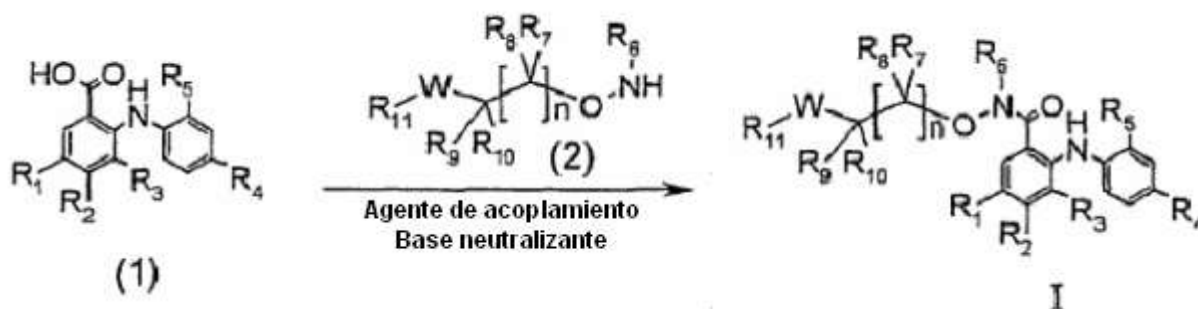
Los enantiómeros de los compuestos de la presente invención y de aquellos compuestos desvelados de otra manera pueden ser resueltos por un experto habitual en la materia usando técnicas convencionales bien conocidas en la materia tales como las descritas por J. Jacques, *et al.* ", "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención o aquellos desvelados de otra manera tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención o aquellos desvelados de otra manera se producen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos estos racematos, enantiómeros y diastereómeros pertenecen al ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante técnicas y procedimientos fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia, por ejemplo, siguiendo los procedimientos expuestos en los siguientes esquemas. Estos esquemas no pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna manera. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, se definen previamente. Los reactivos y materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.

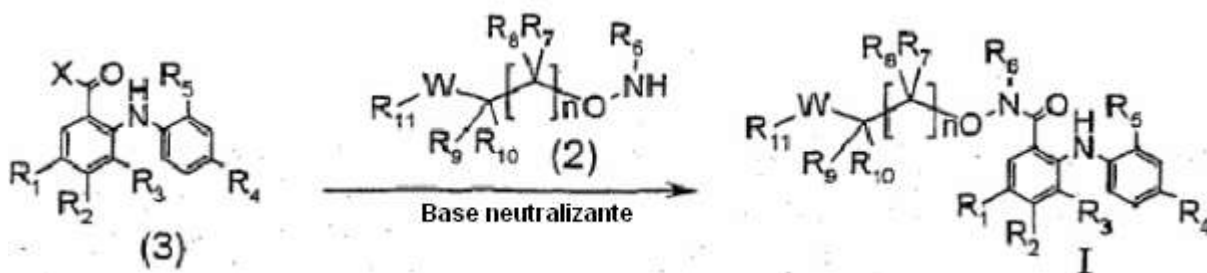
En general, los compuestos de fórmula I se obtienen mediante la unión de ácidos 2-(arilamino)-benzoicos (1) con alcoxiaminas (2) mediante la acción de un agente de acoplamiento de péptidos en presencia de una base, como se muestra en el Esquema 1. Los agentes de acoplamiento preferidos incluyen cloruro difenilfosfínico (DPP-Cl), hexafluorofosfato de benzotriazol-il-oxi-tripirolidinfosonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI). Las bases preferidas incluyen diisopropiletamina, trietilamina, 4-metilmorfolina o piridina, o una piridina sustituida, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o 2,6-dimetilpiridina. Los disolventes preferidos son disolventes apróticos polares tales como diclorometano, tetrahydrofurano o dimetilformamida. Las reacciones se llevan a cabo, en general, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 25 °C y, normalmente, se completan en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 días. Las amidas producto se pueden aislar mediante la eliminación del disolvente, por ejemplo, por evaporación a presión reducida, y purificar adicionalmente, si se desea, mediante procedimientos convencionales tales como cromatografía, cristalización o destilación.

Esquema 1: Preparación general de benzamidas a partir de ácidos benzoicos



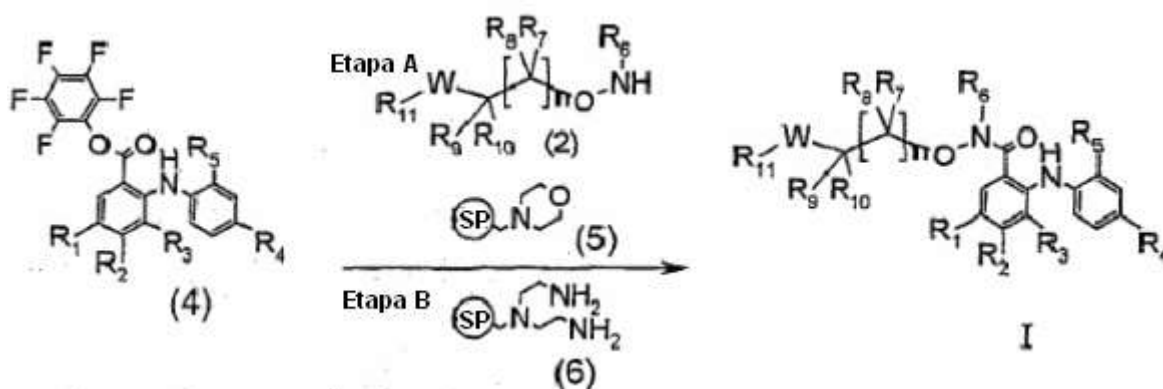
Como alternativa, los compuestos desvelados también se preparan, en general, como se muestra en el Esquema 2 mediante el contacto de alcoxiamina (2) con derivados "activados" de ácido benzoico (3), en el que el grupo de activación "X" completa un haluro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o un éster activado tal como un éster de pentafluorofenilo, nitrofeniléster o tioéster. Las bases preferidas incluyen diisopropiletamina, trietilamina, 4-metilmorfolina, imidazol, piridina o una piridina sustituida, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o 2,6-dimetilpiridina. Los disolventes preferidos son disolventes apróticos polares tales como diclorometano, tetrahydrofurano o dimetilformamida. Estas estrategias sintéticas, que son adecuadas para los procedimientos de síntesis tanto convencionales o combinatorios (de síntesis en paralelo) se ejemplifican adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Esquema 2: Preparación general de benzamidas a partir de derivados "activados" de ácidos benzoicos



Los procedimientos combinatorios preferidos se describen en el Esquema 3, en el que los compuestos de fórmula I se obtienen mediante la reacción de un exceso de ésteres de pentafluorofenilo (4) con alcoxiaminas (2) en presencia de 4-metilmorfolina (5) soportada en polímero (SP) en dimetilformamida con agitación mecánica. Tras un período de reacción de aproximadamente 16 a 72 horas, se añade amina soportada en polímero (6) con diclorometano. Después de un período adicional de varias horas de agitación mecánica, se obtienen las dianas I por filtración, evaporación del disolvente y purificación cromatográfica.

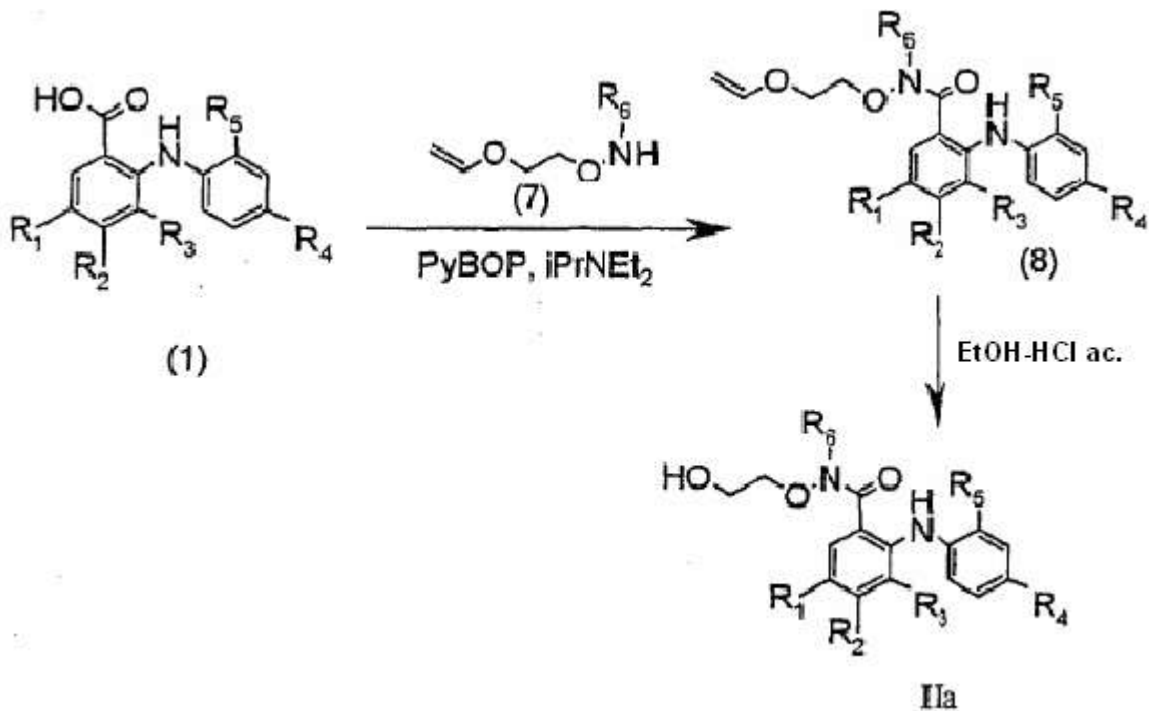
Esquema 3: Preparación combinatoria general de benzamidas a partir de pentafluorofenilésteres de ácidos benzoicos



Para la preparación de los compuestos de fórmula I en la que R₁₁ = hidrógeno, los modos sintéticos preferidos pueden utilizar un reactivo de fórmula (2), en la que R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ se definen como para la fórmula I anterior, y R₁₁ es un grupo protector de hidroxilo (W = O) o amino (W = NRa) convencional. En dichos casos, se pueden modificar los esquemas generales 1-3 anteriores para incluir una eliminación convencional de dicho grupo protector. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, viniléteres, sililéteres, acetales, acetónidos y carbamatos. A continuación, se describen los ejemplos de dichas modificaciones.

Como se ilustra en el Esquema 4, los compuestos preferidos de fórmula IIa se pueden obtener mediante la reacción de ácidos benzoicos (1) con viniléter (7), un agente de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, PyBOP) y una base (por ejemplo, diisopropilamina), proporcionándose amida de viniléter (8). El tratamiento adicional del viniléter (8) con ácido proporciona los compuestos de fórmula IIa.

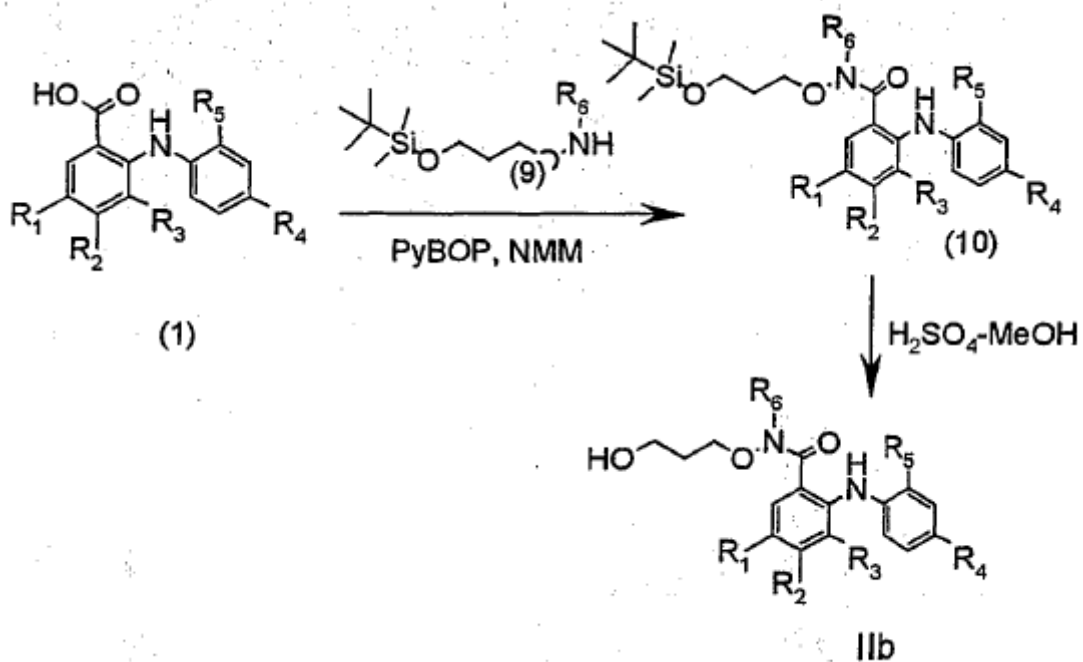
Esquema 4: Preparación representativa de benzamidas hidroxiladas usando un viniléter como grupo protector de hidroxilo



5 Como se muestra a continuación en el Esquema 5, los compuestos preferidos de fórmula IIb también se pueden obtener mediante la reacción de ácidos benzoicos (1) con un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butildimetilsililéter (9), en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, PyBOP) y una base de amina terciaria (por ejemplo, diisopropiletilamina), proporcionando la amida de *tert*-butildimetilsililéter (10). El tratamiento adicional del sililéter (10) con ácido en un disolvente prótico proporciona los compuestos de fórmula IIb.

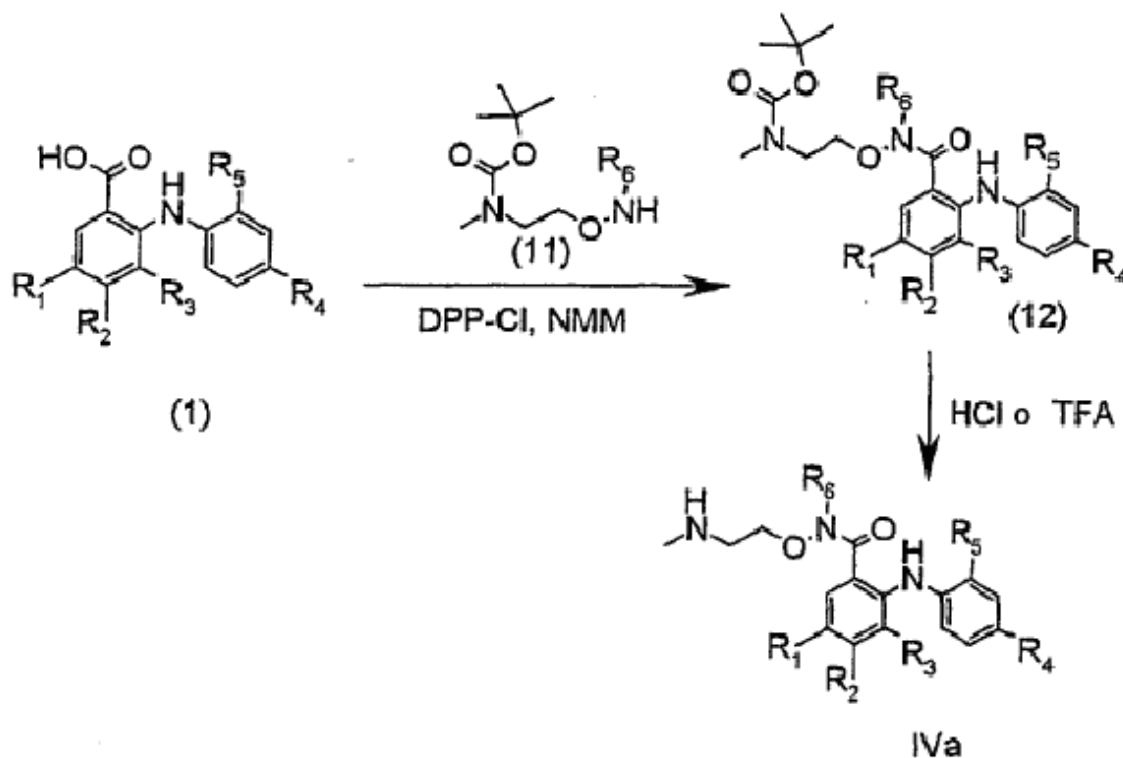
10

Esquema 5: Preparación representativa de benzamidas hidroxiladas usando un sililéter como grupo protector de hidroxilo



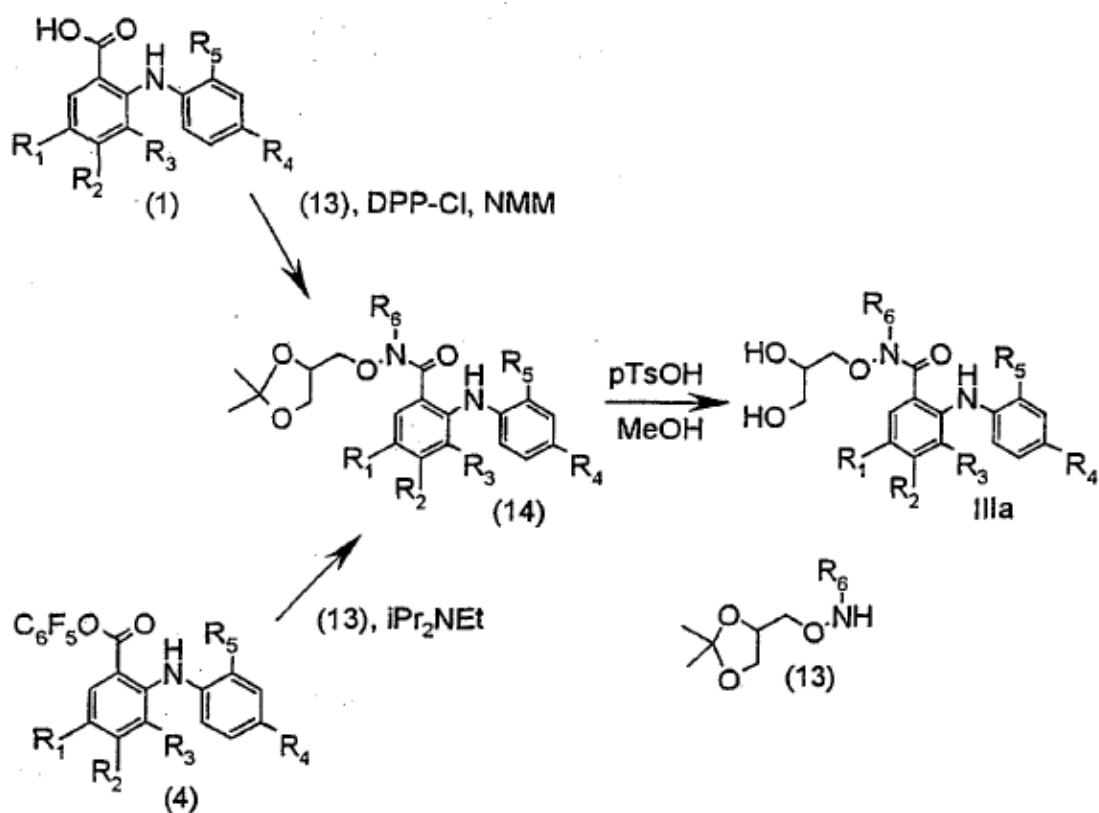
5 Los compuestos preferidos de fórmula IVa se pueden preparar mediante procedimientos similares, como se ilustra en el Esquema 6. Por ejemplo, el tratamiento de los ácidos benzoicos (1) con carbamato (11) en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, cloruro difenilfosfínico (DPP-Cl), en presencia de una base de amina terciaria, por ejemplo, 4-metilmorfolina (NMM) proporciona amida de carbamato (12). El tratamiento subsiguiente de (12) con un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, da lugar a las aminas de fórmula general IVa, que se pueden aislar en forma de sales de ácidos o neutralizar en condiciones convencionales, proporcionando bases libres.

Esquema 6: Preparación representativa de benzamidas sustituidas con amino usando un carbamato de *tert*-butilo como grupo protector de amino



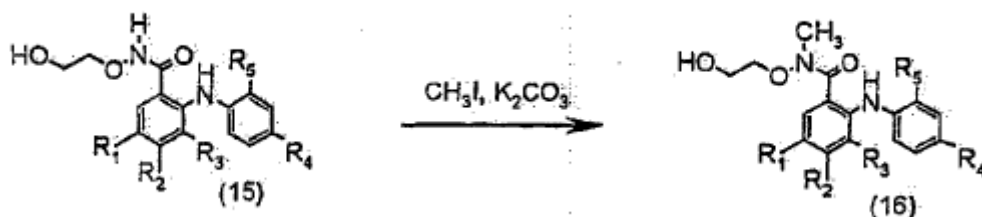
10 Otros ejemplos del uso de estrategias de grupos protectores se ilustran en la síntesis de los compuestos preferidos de fórmula IIIa mostrados en el Esquema 7. Las acetónido-amidas (14) se obtienen fácilmente mediante la unión de acetónido (13) con ácido benzoico (1) en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, DPP-Cl) y una base terciaria, por ejemplo, 4-metilmorfolina (NMM). Como alternativa, se pueden preparar según el
 15 Esquema 2 mediante el tratamiento de pentafluorofenilésteres de ácidos benzoicos (4) con acetónido (13) en presencia de una base de amina terciaria (por ejemplo, diisopropiletilamina). La conversión de las acetónido-amidas (14) en los compuestos IIIa preferidos se puede lograr mediante el tratamiento en condiciones de hidrólisis ácida convencional, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico en metanol.

Esquema 7: Preparación representativa de benzamidas dihidroxiladas usando un acetónido como grupo protector de diol

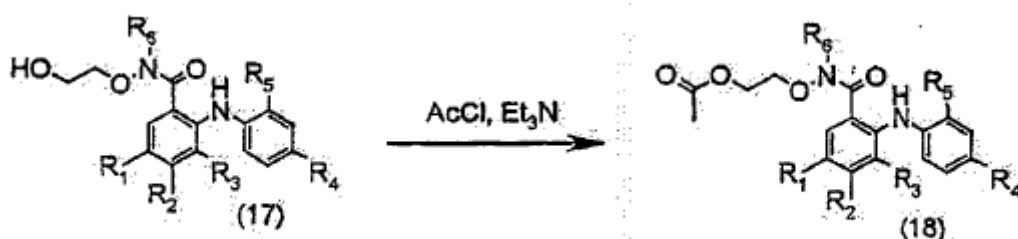


5 Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar mediante la modificación de otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, donde $R_6 = \text{H}$ (15) se pueden convertir en compuestos de fórmula I, donde $R_6 = \text{alquilo}$ (16) mediante el tratamiento con agentes alquilantes (por ejemplo, yodometano) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio). Como alternativa, los compuestos de fórmula I, donde $R_{11} = \text{H}$ (17) se pueden convertir en compuestos de fórmula I, donde $R_{11} = \text{alquilcarbonilo}$ (18) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo) y una base tal como trietilamina. Además, un compuesto de fórmula I, donde $R_4 = \text{H}$ (19) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, donde $R_4 = \text{yodo}$ (20). En los Esquemas 8-10, se encuentran ilustraciones de estos ejemplos.

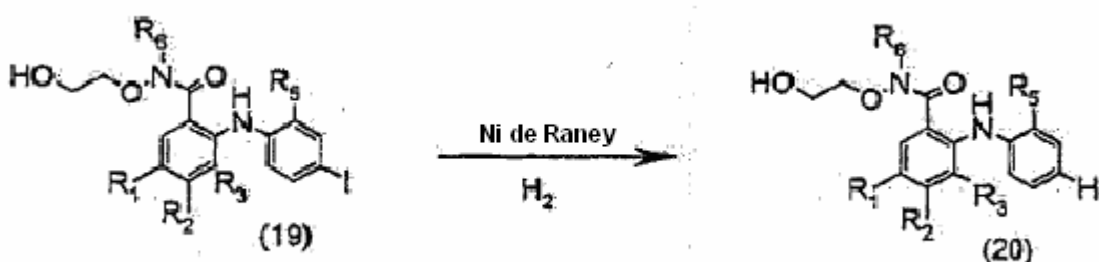
Esquema 8: Preparación representativa de benzamidas terciarias por N-alquilación



Esquema 9: Preparación representativa de acetatos por acetilación



Esquema 10: Hidrogenólisis representativa de yoduros de arilo



5 Los compuestos específicos desvelados incluyen:

- Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 10 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 15 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 20 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 25 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 30 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 35 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 40 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

- 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5 3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 10 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 15 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 20 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 25 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 30 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 35 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida

Además, se proporcionan los compuestos de la invención o los desvelados además de los mismos:

- 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida,
 40 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida,
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida,
 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 45 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida,
 5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida,
 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida,
 5-Bromo-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida,
 50 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida,
 5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-benzamida,
 5-Cloro-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida,
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida,
 55 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida.

Compuestos adicionales descritos por la invención y desvelados además de los mismos en el presente documento incluyen:

- 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 60 4-Fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
N-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 10 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 15 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-4-fluoro-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 20 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 25 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
N-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 30 *N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 35 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 40 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
N-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 45 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 50 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-metoxi-etoxi)-benzamida
 55 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-4,5-difluoro-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-4,5-difluoro-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida
 60 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-butoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 65 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida

2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-hidroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-benzamida
 5 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-etoxi-etoxi)-4-fluoro-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 10 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 15 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4-fluoro-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 20 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-benzamida
 25 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropoxi)-benzamida
N-(2-Etoxi-etoxi)-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 30 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-butoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 35 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida
 4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-benzamida
N-(2,3-Dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 40 4,5-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-4-metil-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(1-hidroxi-ciclobutilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 45 4,5-Difluoro-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
N-(2-Etoxi-etoxi)-4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-2-metoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 50 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etoxi]-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 55 4,5-Difluoro-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-, fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 4,5-Difluoro-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
N-(2,3-Dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 60 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-hidroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(1-hidroxiciclopropilmetoxi)-benzamida
 65 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(1-hidroxiciclobutilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-benzamida

2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-idroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(1-idroxi metilciclopropoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-etoxi-etoxi)-4,5-difluoro-benzamida
 5 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-pentiloxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-[2-(1-idroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 10 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(1-idroxi metilciclopropilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(2-idroxi metilciclopropilmetoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-*N*-(3-idroxi-1-metilpropoxi)-benzamida
 2-((2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4,5-difluoro-benzamida
 15 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi-pentiloxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-idroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 20 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-idroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-idroxi metil-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi-1,1-dimetil etoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-idroxi metilciclopropoxi)-benzamida
N-(2-Etoxi-etoxi)-4,5-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 25 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-pentiloxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-butoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(1-idroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 30 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-idroxi metilciclopropilmetoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-idroxi metilciclopropilmetoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-1,1-dimetilpropoxi)-benzamida
 4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-idroxi-1-metil-propoxi)benzamida
 35 *N*-(2,3-Dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4,5-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-3-metoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-3-metil-butoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-4-metil-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 40 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(5-idroxi-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(1-idroxi-ciclobutilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(1-idroxi metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-1,1-dimetil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(1-idroxi metil-ciclopropoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 45 5-Cloro-*N*-(2-etoxi-etoxi)-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-2-metoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-pentiloxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-3-metil-butoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 50 5-Cloro-4-fluoro-*N*-[2-(1-idroxi-ciclopropil)-etoxi]-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(1-idroxi metil-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(2-idroxi metil-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-1,1-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-idroxi-1-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 55 5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-pentiloxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 60 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-idroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-idroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-idroxi metil-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-idroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 65 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(1-idroxi metil-ciclopropoxi)-benzamida
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-etoxi-etoxi)-4-fluoro-benzamida

- 3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida
 3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-benzamida
 5 *N*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-3,4,5-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 10 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropoxi)-benzamida
 15 5-Cloro-*N*-(2-etoxi-etoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-butoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 20 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida
 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-benzamida
 25 5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 30 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-4-metil-pentiloxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroxi-ciclobutilmetoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida
 35 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropoxi)-benzamida
 5-Bromo-*N*-(2-etoxi-etoxi)-3,4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2-metoxi-propoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-pentiloxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-butoxi)-benzamida
 40 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-etoxi]-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida
 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-benzamida.
 45 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-1-metil-propoxi)-benzamida,
 y
 5-Bromo-*N'*-(2,3-dihidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida;
 50 *N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida;
 5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida;
 5-Cloro-*N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-benzamida;
N-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida;
N-((*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida;
 55 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-((*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida;
 5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida;
 y
 5-Cloro-*N*-((*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida.

Se desvelan la Forma cristalina I y la Forma cristalina II de *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (denominadas en lo sucesivo "Forma I del Compuesto A" y "Forma II del Compuesto A", respectivamente) o sus hidratos; la Forma cristalina I y la Forma cristalina II de *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (denominadas en lo sucesivo "Forma I del Compuesto B" y "Forma II del Compuesto B", respectivamente) o sus hidratos; y la Forma cristalina I y la Forma cristalina II de *N*-[(*S*)-

2,3-dihidroxi-propoxi-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (denominadas en lo sucesivo "Forma I del Compuesto C" y "Forma II del Compuesto C", respectivamente) o sus hidratos.

5 También se desvelan la Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto A o sus hidratos, la Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto B o sus hidratos y la Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto C o sus hidratos (denominados en lo sucesivo colectivamente "formas cristalinas" o "formas cristalinas de la presente invención", a menos que se especifique lo contrario), que son útiles como agentes farmacéuticos, procedimientos para su producción y aislamiento, composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y procedimientos farmacéuticos de tratamiento. Los nuevos compuestos cristalinos de la presente invención son útiles como inhibidores de MEK.

10 Las formas cristalinas proporcionadas por la presente invención se pueden caracterizar por sus patrones de difracción en polvo de rayos X.

15 La Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto A, la Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto B y la Forma cristalina I y la Forma cristalina II del Compuesto C se caracterizaron por su patrón de difracción en polvo de rayos X. Así pues, los patrones de difracción de rayos X de las formas cristalinas de la presente invención se midieron en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación CuK_α .

Equipo

Difractómetro Rigaku Ultima + con un interfaz compatible con IBM dotado de un automuestreador de 6 posiciones, programa informático = RigMeas v 2.0 (Rigaku, diciembre de 1995) y JADE 3.1 (Materials Data, Inc.).

Radiación CuK_α (40 mA, 40 kV, $\lambda = 1,5419 \text{ \AA}$). Ranuras I y II a $0,5^\circ$, ranura III a $0,3^\circ$.

20 Metodología

El patrón de silicio se procesa una vez a la semana para comprobar la alineación del tubo de rayos X.

Exploración acoplada en $\theta/2\theta$ continua: $3,00^\circ$ a $50,00^\circ$ en 2θ , velocidad de exploración de $1^\circ/\text{min}$: etapa de $1,0 \text{ s}/0,04^\circ$.

25 Se vacía la muestra del vial y se presiona sobre silicio de fondo cero en soporte de aluminio. Anchura de la muestra de 5 mm.

Las muestras se almacenan y se procesan a temperatura ambiente.

Las muestras se hacen girar a 40 rpm en torno a un eje vertical durante la recogida de datos.

30 La Tabla 1 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina I del Compuesto A, expresado en términos de 2-theta (" 2θ "), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de $> 10 \%$ medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK_α . Cabe señalar que, en la Tabla 1, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

Tabla 1

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
7,078	12,4779	15,2
14,123	6,2659	15,4
15,280	5,7939	58,7
15,836	5,5917	31,4
16,880	5,2481	42,2
18,082	4,9019	41,4
19,162	4,6280	67,4
20,279	4,3754	21,1
21,360	4,1565	73,6
22,325	3,9789	14,4
23,400	3,7984	79,3
24,522	3,6271	11,0
25,480	3,4929	24,6
26,159	3,4037	100,0
26,801	3,3237	48,9
27,842	3,2017	22,8
28,280	3,1531	45,4
29,475	3,0280	16,0
32,118	2,7845	19,7
33,248	2,6924	10,6

(Continuación)

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
33,645	2,6615	16,3
40,008	2,2517	10,6
42,885	2,1071	12,1
44,095	2,0520	12,8

La Tabla 2 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina II del Compuesto A, expresado en términos de 2-theta ("2 θ "), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de > 10 % medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK α . Cabe señalar que, en la Tabla 2, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

5

Tabla 2

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

La Tabla 3 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina I del Compuesto B, expresado en términos de 2-theta ("2 θ "), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de > 10 % medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK α . Cabe señalar que, en la Tabla 3, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

10

Tabla 3

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
10,560	8,3702	14,9 *
13,720	6,4488	10,3 *
14,619	6,0543	13,9
17,258	5,1340	12,4
17,958	4,9354	44,5
18,219	4,8654	15,8
18,998	4,6675	38,1 *
19,258	4,6052	12,3
20,142	4,4050	17,7
21,002	4,2264	18,5
21,940	4,0479	53,2
22,360	3,9727	19,3
23,680	3,7541	100,0 *
24,043	3,6983	16,9

(Continuación)

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
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

5 La Tabla 4 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina II del Compuesto B, expresado en términos de 2-theta ("2 θ "), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de > 10 % medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK α . Cabe señalar que, en la Tabla 4, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

Tabla 4

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

10 La Tabla 5 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina I del Compuesto C, expresado en términos de 2-theta ("2 θ "), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de > 10 % medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK α . Cabe señalar que, en la Tabla 5, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

Tabla 5

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
10,548	8,3798	14,6 *
13,703	6,4568	11,3 *
17,887	4,9549	19,9
18,958	4,6772	27,3 *
20,122	4,4093	10,9
21,950	4,0460	58,3
22,321	3,9796	13,4
23,640	3,7604	100,0 *
24,803	3,5867	66,6
26,244	3,3929	12,1

(Continuación)

2-Theta	d(A)	Intensidad relativa (> 10 %)
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

5 La Tabla 6 enumera el patrón de difracción en polvo de rayos X para la Forma cristalina II del Compuesto C, expresado en términos de 2-theta ("2θ"), espaciados d o d(A) e intensidades relativas por área de pico con una intensidad relativa de > 10 % medida en un difractómetro Rigaku Ultima + con radiación de CuK_α. Cabe señalar que, en la Tabla 6, se enumeran los números, no redondeados, generados por ordenador.

Tabla 6

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

Las formas cristalinas desveladas pueden existir en formas anhidras, así como en formas hidratadas. En general, las formas hidratadas son equivalentes a las formas no hidratadas, y pretenden estar englobadas en el ámbito de la presente invención.

10 Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina I del Compuesto A que comprende la cristalización del compuesto A en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina I del Compuesto A.

15 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina I del Compuesto A se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar una serie de procedimientos que han resultado ser adecuados en la práctica. La forma deseada I se puede obtener mediante la suspensión del sólido en un disolvente adecuado, tal como etanol, y la precipitación con agua; mediante la disolución del sólido en una cantidad mínima de un disolvente de ebullición, tal como etanol, y la adición de agua al disolvente en ebullición; y mediante la disolución del sólido en una cantidad mínima de disolvente en ebullición, tal como acetato de etilo, y la adición de un disolvente adecuado, tal como heptano, al disolvente en ebullición, como se expone de manera más completa en el Ejemplo 39A que se presenta
20 más adelante.

Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina II del Compuesto A que comprende la cristalización del compuesto A en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina II del Compuesto A.

5 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina II del Compuesto A se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar una serie de procedimientos que han resultado ser adecuados en la práctica. La Forma II deseada se puede obtener mediante la suspensión del sólido en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo/hexanos o la suspensión del sólido en un disolvente adecuado, tal como heptano-CH₂Cl₂ (1:1), como se expone de manera más completa en el Ejemplo 39 que se presenta más adelante.

10 Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina I del Compuesto B que comprende la cristalización del compuesto B en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina I del Compuesto B.

15 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina I del Compuesto B se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar un procedimiento que ha resultado ser adecuado en la práctica. La Forma I deseada se puede obtener mediante la suspensión del sólido en hexano-AcOEt. Más adelante, en el Ejemplo 49, se expone un procedimiento más detallado.

Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina II del Compuesto B que comprende la cristalización del compuesto B en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina II del Compuesto B.

20 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina II del Compuesto B se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar un procedimiento que ha resultado ser adecuado en la práctica. La Forma II deseada se puede obtener mediante la suspensión del sólido en acetato de etilo y heptano o mediante la suspensión del sólido en hexano-AcOEt, como se establece de manera más completa en los Ejemplos 49 y 43A que se presentan más adelante.

25 Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina I del Compuesto C que comprende la cristalización del compuesto C en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina I del Compuesto C.

30 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina I del Compuesto C se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar un procedimiento que ha resultado ser adecuado en la práctica. La Forma I deseada se puede obtener mediante la suspensión del sólido en hexano-AcOEt. Más adelante, en el Ejemplo 50, se expone un procedimiento más detallado.

Se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina II del Compuesto C que comprende la cristalización del compuesto C en una solución de disolventes en condiciones que producen la Forma cristalina II del Compuesto C.

35 Las condiciones exactas en las que se forma la Forma cristalina II del Compuesto C se pueden determinar empíricamente y solo es posible dar un procedimiento que ha resultado ser adecuado en la práctica. La Forma II deseada se puede obtener mediante la suspensión del sólido en acetato de etilo y heptano, o mediante la suspensión del sólido en hexano-AcOEt, como se expone de manera más completa en los Ejemplos 50 y 50A que se presentan más adelante.

40 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a cualquier animal de sangre caliente tal como, pero sin limitación, un ser humano, caballo, perro, cobaya o ratón. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

El término "tratar" a los efectos de la presente invención se refiere a la profilaxis o prevención, mejora o eliminación de una afección nombrada una vez que la afección se ha establecido.

45 Los inhibidores selectivos de MEK 1 o MEK 2 son aquellos compuestos que inhiben la enzima MEK 1 o MEK 2, respectivamente, sin inhibir sustancialmente otras enzimas tales como MKK3, PKC, Cdk2A, fosforilasa quinasa, EGF y quinasas del receptor de PDGF, y C-src. En general, un inhibidor selectivo de MEK 1 o MEK 2 tiene una CI₅₀ para MEK 1 o MEK 2 que es al menos una quincuagésima parte (1/50) de su CI₅₀ para una de las otras enzimas mencionadas anteriormente. Preferentemente, un inhibidor selectivo tiene una CI₅₀ que es al menos 1/100, más preferentemente 1/500, e incluso más preferentemente 1/1.000, 1/5.000 o inferior a la de su CI₅₀, o una o más de las
50 enzimas mencionadas anteriormente.

Las composiciones desveladas son útiles como tratamientos tanto profilácticos como terapéuticos para enfermedades o afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades o afecciones moduladas por la cascada de MEK. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, osteoartritis, artritis reumatoide, rechazo de trasplante de órgano y una variedad de tumores
55 tales como de ovario, pulmón, páncreas, cerebro, próstata y colorrectal.

Se desvela un procedimiento para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer, reestenosis, psoriasis, enfermedad autoinmune y aterosclerosis. Otros aspectos de la divulgación incluyen procedimientos para el tratamiento de cánceres relacionados con MEK (incluyendo los relacionados con ras) tipos de cáncer, bien sólidos o hematopoyéticos. Los ejemplos de cánceres incluyen cáncer de cerebro, mama, pulmón, tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, ovario, páncreas, próstata, renal, colorrectal, cervical, leucemia aguda y gástrico. Otros aspectos de la divulgación incluyen procedimientos para tratar o reducir los síntomas del rechazo de xenoinjertos (transplante de célula/s, piel, extremidad, órgano o médula ósea), osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, complicaciones de la diabetes (incluyendo retinopatía diabética y nefropatía diabética), hepatomegalia, cardiomegalia, apoplejía (tal como apoplejía isquémica focal aguda e isquemia cerebral global), insuficiencia cardíaca, choque séptico, asma, enfermedad de Alzheimer y dolor crónico o neuropático. Los compuestos de la invención o los desvelados de otra manera en el presente documento también son útiles como agentes antivirales para el tratamiento de infecciones virales tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (VHB), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (EBV). Estos procedimientos incluyen la etapa de administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, o que padece dicha enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado, incluyendo las formas cristalinas, o una composición farmacéutica del mismo.

La expresión "dolor crónico" a los efectos de la presente invención incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor idiopático y dolor asociado con el alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia o hipotiroidismo. El dolor crónico se asocia a numerosas afecciones incluyendo, pero sin limitación, inflamación, artritis y dolor post-operatorio.

Como se usa en el presente documento, la expresión "dolor neuropático" se asocia a numerosas afecciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor postoperatorio, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, gota, neuralgia del trigémino, dolor herpético y post-herpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión de tejidos, amputación de miembros, dolor post-operatorio, dolor de artritis y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

La invención también proporciona una combinación de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor mitótico o un agente antineoplásico.

Se desvelan procedimientos de terapia de combinación, tales como un procedimiento para el tratamiento del cáncer, en el que el procedimiento incluye además proporcionar radioterapia o quimioterapia, por ejemplo, con inhibidores mitóticos tales como un taxano o un alcaloide de la vinca. Los ejemplos de inhibidores mitóticos incluyen paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vinflunina. Otras combinaciones terapéuticas incluyen un inhibidor de MEK de la invención y un agente antineoplásico tal como cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1*H*,3*H*)-pirimidinadiona (5FU), flutamida y gemcitabina.

La quimioterapia o radioterapia se pueden administrar antes, simultáneamente o después de la administración de un compuesto desvelado de acuerdo con las necesidades del paciente.

Los expertos en la materia serán capaces de determinar, de acuerdo con procedimientos conocidos, la cantidad terapéuticamente eficaz o la dosis adecuada de un compuesto de la presente invención para administrarla a un paciente, teniendo en cuenta factores tales como la edad, el peso, el estado de salud general, el compuesto administrado, la vía de administración, el tipo de dolor o afección que requiere tratamiento y la presencia de otros medicamentos. En general, una cantidad eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz estará entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1.000 mg/kg al día, preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, y las dosis diarias estarán entre aproximadamente 10 y aproximadamente 5.000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas u otras formulaciones (tales como líquidos y comprimidos recubiertos con película) disponibles en el mercado de 100 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg se pueden administrar de acuerdo con los procedimientos desvelados.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las formas cristalinas, se formulan preferentemente antes de su administración. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Al elaborar las composiciones de la presente invención, el principio activo, tal como un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo o se introducirá dentro de un vehículo. Las formas de dosificación unitaria o las composiciones farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales envasadas en recipientes adaptados a la subdivisión en dosis individuales.

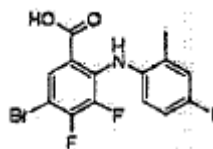
Las formas de dosificación unitaria se pueden adaptar a diversos procedimientos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada tales como implantes subcutáneos. Los procedimientos de administración incluyen la vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal,

intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, pomadas, geles o crema) y por inhalación (un pulverizado bucal o nasal).

5 Las formulaciones parenterales incluyen soluciones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles para su preparación. Los ejemplos de vehículos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez se puede mantener mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, un tensioactivo, o el manteniendo del tamaño de partícula apropiado. Los vehículos para las formas de dosificación sólidas incluyen (a) cargas o extensores, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes disgregantes, (e) retardadores de la solución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes de tamponamiento y (j) propulsores.

10 Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes de prolongación de la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes potenciadores de la absorción.

15 Los siguientes ejemplos representan síntesis típicas de los compuestos de la presente invención o de aquellos desvelados de otra manera en el presente documento como se ha descrito en general anteriormente. Los reactivos y materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.



Preparación 1

Ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

20 A una solución agitada compuesta de 1,88 g (0,00791 mol) de 2-amino-5-yodotolueno en 10 ml de tetrahidrofurano a -78 °C, se añadieron 6 ml (0,012 mol) de una diisopropilamida de litio 2,0 M en solución de tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno (Aldrich): La suspensión verde resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos, tras lo que se añadió una solución de 1,00 g (0,00392 mol) de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico en 15 ml de tetrahidrofurano. Seguidamente, se retiró el baño frío, y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas.

25 Se concentró la mezcla, y se trató el concentrado con 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico diluido (10 %). Se extrajo la suspensión resultante con éter (2 x 150 ml), y se secaron las extracciones orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando un sólido de color naranja. Se trituro el sólido con diclorometano en ebullición, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se recogió por filtración. Se aclaró el sólido con diclorometano y se secó en el horno de vacío (80 °C), proporcionando 1,39 g (76 %) de un polvo de color verde amarillento; p.f.: 259,5-262 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J = 7,5; 1,9 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,4; 1,9 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,4; 6,0 Hz), 2,24 (s, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO): δ -123,40 A -123,47 (m); -139,00 a -139,14 (m); IR (KBr) 1.667 (tramo C=O)cm⁻¹; EM (IQ) M+1 = 469, Anal. calc./encontrado para C₁₄H₉BrF₂IINO₂: C, 35,93/36,15; H, 1,94/1,91; N, 2,99/2,70; Br, 17,07/16,40; F, 8,12/8,46; I, 27,11/26,05.

30

Preparaciones

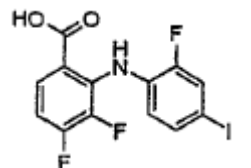
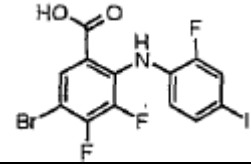
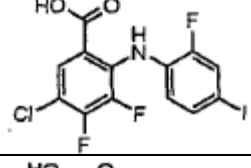
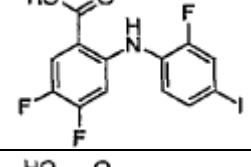
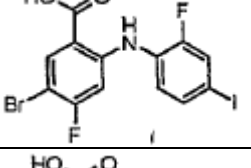
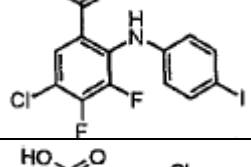
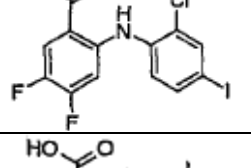
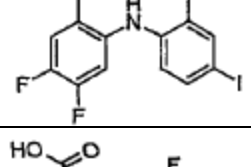
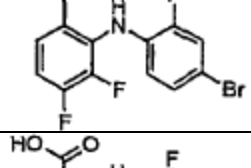
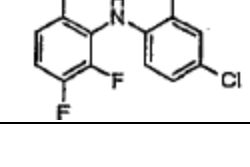
35 Las preparaciones 2 a 25 de la siguiente Tabla 7 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo 1.

Preparación		Compuesto	p.f. (°C)
2		Ácido 3,4,5-trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico	206-210
3		Ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico	249-251

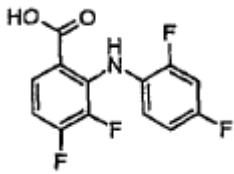
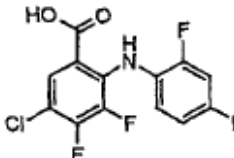
(Continuación)

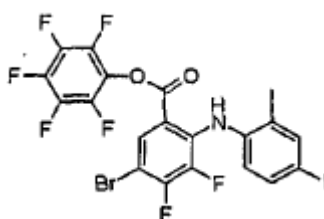
Preparación		Compuesto	p.f. (°C)
4		Ácido 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzoico	240,5-244,5
5		Ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	293,3-293,6
6		Ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-benzoico	237-239
7		Ácido 5-bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	302-304
8		Ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	226-228
9		Ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-benzoico	242-247
10		Ácido 4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico	224-229,5
11		Ácido 3,4,5-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	
12		Ácido 5-bromo-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico	
13		Ácido 4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	215-217

(Continuación)

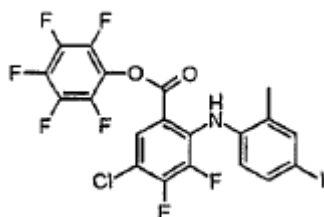
Preparación		Compuesto	p.f. (°C)
14		Ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	200-201
15		Ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	258-259
16		Ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	256-258
17		Ácido 4,5-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	244-245
18		Ácido 5-bromo-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico	296-298
19		Ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-fenilamino)-benzoico	267-269
20		Ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-benzoico	245, desc.
21		Ácido 4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico	238-239
22		Ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	214,4-214,9
23		Ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	215,4-215,6

(Continuación)

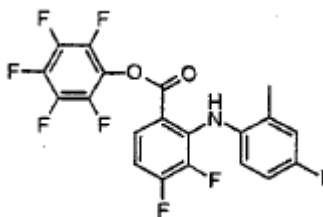
Preparación		Compuesto	p.f. (°C)
24		Ácido 2-(2,4-difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	191,8-192,0
25		Ácido 5-cloro-2-(2,4-difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico	240-240,3

**Preparación 26**Pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

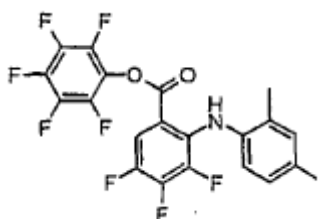
- 5 A una solución de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico (preparada según lo descrito en el documento WO 99/01426) (1,61 g, 3,4 mmol) y piridina (0,31 ml, 3,83 mmol) en dimetilformamida anhidra (7 ml), se añadió trifluoroacetato de pentafluorofenilo (0,71 ml, 4,13 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (100 ml) y se lavó con agua (40 ml), solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M (40 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y solución saturada de salmuera (40 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida, proporcionando una espuma que se purificó sobre gel de sílice. La elución con hexanos-acetato de etilo (19:1) proporcionó pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico (1,95 g, 89 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,4; 5,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).
- 10
- 15 Las preparaciones 27-46 se prepararon mediante el procedimiento general de la Preparación 26.

**Preparación 27**Pentafluorofeniléster de ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

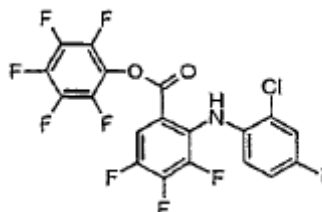
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,5; 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,3; 1,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,3; 5,4$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -125,1 (dd, $J = 17,7; 5,0$ Hz, 1F), -139,1 (d, $J = 17,7$ Hz, 1F), -152,6 (d, $J = 17,7$ Hz, 2F), -156,9 (t, $J = 20,3$ Hz, 1H), -161,9 (t, $J = 20,2$ Hz, 2H); EM (IQPA-) = 587,9.

**Preparación 28**Pentafluorofeniléster de ácido 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

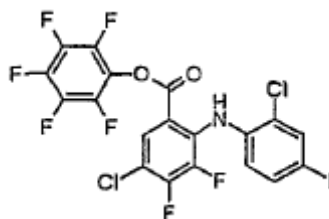
5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,5; 7,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,2; 6,9$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); EM (IQPA-) = 554,0.

**Preparación 29**Pentafluorofeniléster de ácido 3,4,5-trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

10 p.f.: 108,5-110,6 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,89 (ddd, $J = 10,4; 8,0; 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2; 1,9$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,2; 5,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -137,25 (d, $J = 16,8$ Hz, 1F), -144,18 (dd, $J = 21,4; 10,7$ Hz, 1F), -145,55 (td, $J = 21,4; 7,6$ Hz, 1F), -152,31 (d, $J = 18,3$ Hz, 2F), -156,60 (t, $J = 21,4$ Hz, 1F), -161,62 (t, $J = 18,3$ Hz, 2F). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{20}\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_8\text{I}$: C, 41,91/41,52; H, 1,41/1,32; N, 2,44/2,36; F, 26,52/26,34; I, 22,14/22,19.

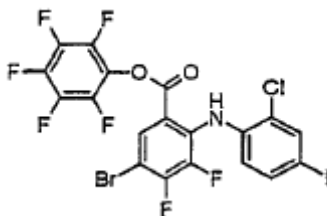
**Preparación 30**Pentafluorofeniléster de ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-benzoico

20 p.f.: 98,2-99,2 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,93 (ddd, $J = 10,1; 8,0; 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,7; 1,7$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -134,42 (d, $J = 18,3$ Hz, 1F), -141,59 (dd, $J = 21,4; 9,2$ Hz, 1F), -145,26 (td, $J = 21,4; 7,6$ Hz, 1F), -152,26 (d, $J = 18,3$ Hz, 2F), -156,46 (t, $J = 21,4$ Hz, 1F), -161,53 (t, $J = 18,3$ Hz, 2F). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_8\text{ClI}$: C, 38,45/38,39; H, 0,85/0,91; N, 2,36/2,32; Cl, 5,97/6,32; F, 25,60/25,68; I, 21,38/21,32.



Preparación 31Pentafluorofeniléster de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 7,3; 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,4; 2,0$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,4; 7,1$ Hz, 1H); EM (IQPA-) = 607,8.

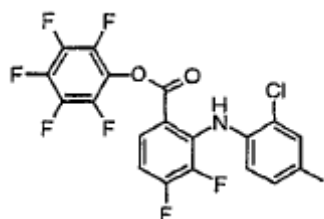


5

Preparación 32Pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

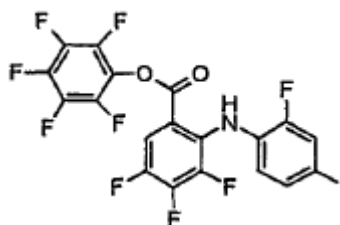
Rendimiento, 1,99 g (61 %); p.f.:112-114 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,0; 2,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4; 1,9$ Hz, 1H), 7,713 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,4; 7,0$ Hz, 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -116,43 (dd, $J = 19,8; 6,1$ Hz, 1F), -135,59 (dd, $J = 18,3; 6,1$ Hz, 1F), -152,2 (d, $J = 16,8$ Hz, 2F), -156,47 (t, $J = 21,4$ Hz, 1F), -161,53 (t, $J = 18,3$ Hz, 2F). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{NO}_2\text{F}_7\text{BrClI}$: C, 34,87/34,72; H, 0,77/0,65; N, 2,14/2,07; F, 20,32/20,68; Cl, 5,42/6,06; Br, 12,21/11,67; I, 19,39/19,75.

10

**Preparación 33**Pentafluorofeniléster de ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

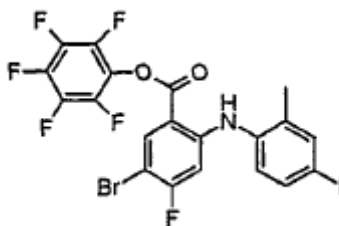
Rendimiento, 2,15 g (75 %); p.f.:108,5-110,0 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,48 (d a, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,91 (d a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,67 (s a., 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -123,74 (s, 1F), -139,17 (d, $J = 16,8$ Hz, 1F), -152,35 (d, $J = 21,4$ Hz, 2F), -156,96 (t, $J = 21,4$ Hz, 1F), -161,81 (t, $J = 21,4$ Hz, 2F). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{19}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_7\text{ClI}$: C, 39,65/39,32; H, 1,05/0,91; N, 2,43/2,35; F, 23,10/22,85; Cl, 6,16/6,92; I, 22,05/22,50.

20

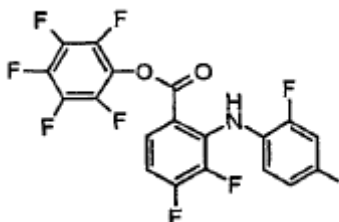
**Preparación 34**Pentafluorofeniléster de ácido 3,4,5-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

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

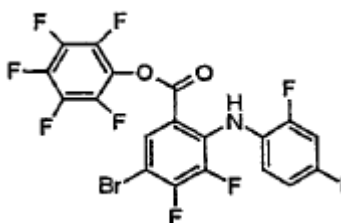
25

**Preparación 35**Pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzoico

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 9,04 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H, $J = 7,81$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 1,22$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,31$; 1:96 Hz), 7,19 (d, 1H, 8,3 Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 11,48$ Hz), 2,22 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, acetona- d_6) δ -97,1 (t), -155,0 (t), -160,2 (t), -165,1 (t). EM (IQPA-) 415,8 m/z , 429,9 m/z , 447,9 m/z , 615,8 m/z .

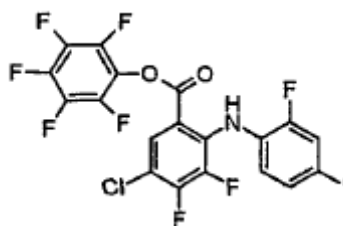
**Preparación 36**Pentafluorofeniléster de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1 H), 8,04 (ddd, $J = 9,3$; 5,6; 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,0$; 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (td, $J = 9,1$; 6,8 Hz, 1H), 6,77 (td, $J = 8,5$; 5,1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124,3, -125,1, -143,5, -152,6, -157,3, -162,1; EM (IQPA-) = 557,9.

**Preparación 37**

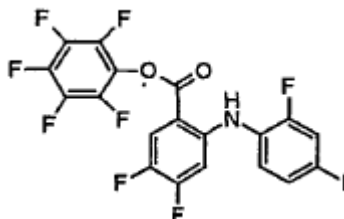
- 15 Pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,6 (s, 1H), 8,39 (ddd, $J = 7,1$; 2,3; 0,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 10,5$; 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 7,5$; 1,5 Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,5$; 4,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) δ -120,5, -127,1, -141,5, -154,7, -159,8, -164,8; EM (IQPA-) = 635,8; 637,8.

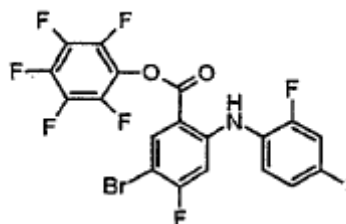


Preparación 38Pentafluorofeniléster de ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

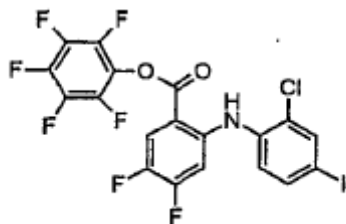
5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,5; 2,3$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 10,0; 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4; 1,1$ Hz, 1H), 6,76 (td, $J = 8,3; 4,6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124,6, -124,9, -140,3, -152,5, -156,8, -161,9; EM (IQPA-) = 591,8; 593,8.

**Preparación 39**Pentafluorofeniléster de ácido 4,5-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

10 RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,99 (s a), 8,17 (dd, 1H, $J = 10,99; 8,79$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 10,0; 1,95$ Hz), 7,63 (m, 1H), 7,38 (t, 1H, $J = 8,55$ Hz), 7,04 (cd, 1H, $J = 6,84; 1,47$ Hz). RMN de ^{19}F (376 MHz, acetona- d_6) δ -123,0 (t), -125,7 (p), -150,8 (m), -155,1 (d), -160,1 (t), -165,0 (t). EM (IQPA-) 355,9 m/z , 391,9 m/z , 558,0 m/z . Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{INO}_2$: C, 40,81; H, 1,08; N, 2,50, encontrado: C, 40,92; H, 1,00; N, 2,32.

**Preparación 40**15 Pentafluorofeniléster de ácido 5-bromo-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico

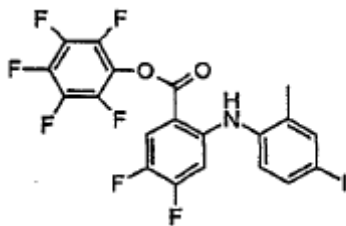
RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 9,11 (s a), 8,2 (dd, 1H, $J = 11,24; 8,79$ Hz), 7,9 (d, 1H, $J = 1,95$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 8,55; 2,2$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J = 13,18; 6,83$ Hz). RMN de ^{19}F (376 MHz, acetona- d_6) δ -96,8, -122,4, -155,0, -160,0, -165,0, EM (IQPA-) 415,8 m/z (d), 453,8 m/z (d), 617,8 m/z (d). Anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{INO}_2$: C, 34,39; H, 0,98; N, 2,26, encontrado: C, 36,61; H, 0,99; N, 2,09.



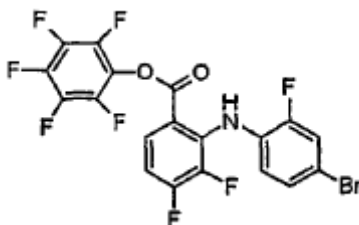
20

Preparación 41Pentafluorofeniléster de ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-benzoico

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

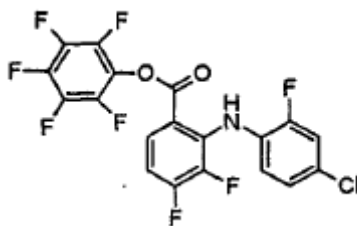
**Preparación 42**Pentafluorofeniléster de ácido 4,5-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,92 (s a), 8,14 (dd, 1H, $J = 11,23$; 8,79 Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 1,46$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,31$; 2,2 Hz), 7,2 (d, 1H $J = 8,31$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 13,19$; 6,84 Hz), 2,24 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, acetona- d_6) δ -125,78 (p), -152,41 (m), -155,1 (d), -160,2 (t), -165,0 (t). EM (IQPA-): 355,9 m/z , 369,9 m/z , 386,9 m/z (d), 554,0 m/z .

**Preparación 43**

- 10 Pentafluorofeniléster de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

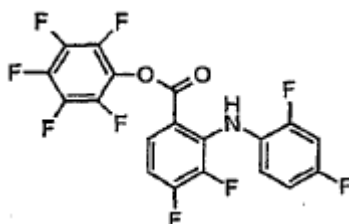
p.f.: 100,9-101,5 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,07 (ddd, $J = 9,3$; 5,9; 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 11,0$; 2,2 Hz, 1H), 7,35-7,22 (cm, 2H), 7,04 (td, $J = 8,9$; 2,0 Hz, 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125,8 (t, $J = 10,1$ Hz); -126,7 (m), -145,3 (d, $J = 20,2$ Hz),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



15

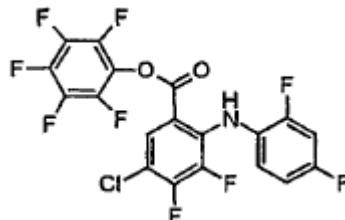
Preparación 44Pentafluorofeniléster de ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

- 20 p.f.: 99,0-99,4 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,07 (ddd, $J = 9,0$; 5,8; 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 11,2$; 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dt, $J = 7,3$; 9,2 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125,6 (t, $J = 10,1$ Hz), -126,7 (m, 1H), -145,6 (d, $J = 15,2$ Hz), -153,3 (d, $J = 20,2$ Hz); -157,7 (t, $J = 22,8$ Hz), -162,8 (t, $J = 20,2$ Hz); EM (IQPA-) = 466,0.



Preparación 45Pentafluorofeniléster de ácido 2-(2,4-difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,07 (ddd, $J = 9,0; 5,9; 2,0$ Hz, 1 H), 7,34-7,12 (cm, 3H), 7,01 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116,9 (s), -122,6 (t, $J = 10,1$ Hz), -126,7 (m), -147,9 (d, $J = 20,2$ Hz), -153,5 (d, $J = 20,2$ Hz), -157,7 (t, $J = 22,8$ Hz), -162,8 (t, $J = 20,2$ Hz); EM (IQPA-) = 450,0.

**Preparación 46**Pentafluorofeniléster de ácido 5-cloro-2-(2,4-difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico

10 p.f.: 92,5-93,2 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,7; 2,1$ Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,02 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116,7 (m), -122,4 (m), -128,1 (dd, $J = 20,2; 7,6$ Hz), -143,4 (d, $J = 17,7$ Hz), -153,2 (d, $J = 20,2$ Hz), -157,4 (t, $J = 22,7$ Hz), -162,8 (t, $J = 20,2$ Hz); EM (IQPA-) = 483,9.

**Preparación 47**O-(2-Viniloxi-etil)-hidroxilamina

15 Parte A: Síntesis de 2-(2-viniloxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona

Se combinaron viniléter de etilenglicol (9,88 g, 112 mmol), trifetilfosfina (29,4 g, 112 mmol) y *N*-hidroxiftalimida (18,22 g, 111,7 mmol) en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfriaron hasta 0 °C (baño de hielo). Se añadió dietilazodicarboxilato (18,0 ml, 114 mmol) gota a gota durante 15 min y se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta la temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta obtenerse una pasta, y se filtraron y lavaron con cloroformo los sólidos. Se volvió a concentrar el filtrado y se filtró de nuevo, lavando los sólidos con cloroformo. Se concentró la solución de cloroformo restante hasta obtenerse un aceite. Se disolvió el aceite en etanol absoluto (75 ml). El raspado con una varilla de vidrio produjo la cristalización. Se recogieron los cristales y se recrystalizaron en etanol, proporcionando agujas incoloras de 2-(2-viniloxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona (13,8 g, rendimiento del 53 %): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,46 (dd, $J = 14,3; 6,7$ Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 14,4; 2,2$ Hz), 4,02 (m 3H).

20

25

Parte B: Síntesis de O-(2-Viniloxi-etil)-hidroxilamina

Se disolvió 2-(2-viniloxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona (13,8 g, 59,2 mmol) en diclorometano (45 ml). Se añadió metilhidrazina (3,2 ml, 60 mmol) gota a gota y se agitó la solución resultante durante 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la suspensión resultante con dietiléter (150 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío. Se destiló el aceite residual (p.e.: 60-65 °C a 2,66 kPa), proporcionando la amina en forma de un líquido incoloro (4,6 g, rendimiento del 75 %): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,49 (dd, $J = 14,3; 6,7$ Hz, 1H), 5,59 (s a, $J = 2\text{H}$), 4,19 (dd, $J = 14,3; 2,2$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 6,8; 2,2$ Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 4H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151,7; 86,8; 73,7; 66,0.

30

Las preparaciones 48-51 se prepararon mediante el procedimiento general de la preparación 47, parte A.



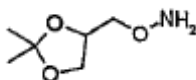
35

Preparación 48O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina

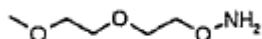
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,21 (s a, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

5 **Preparación 49**3-Aminooxi-2,2-dimetil-propan-1-ol

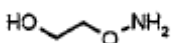
p.e.: 148 °C a 2,66 kPa; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,50 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 0,86 (s, 6H).

**Preparación 50**10 O-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina

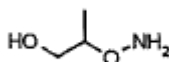
RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 5,50 (s a, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,81$ Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); EM (IQPA $^+$)=148.

**Preparación 51**15 O-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil]-hidroxilamina

p.e.: 95-100 °C a 2,66 kPa; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,96 (s a, 2H), 3,62 (t, $J = 4,3$ Hz, 2 Hz), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,42 (m, 2H) 3,24 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 136,1.

**Preparación 52**20 2-Aminooxi-etanol

El 2-aminooxi-etanol se preparó mediante el procedimiento de la bibliografía: Dhanak, D.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2829.

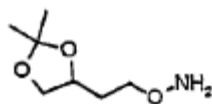
**Preparación 53**25 2-Aminooxi-propan-1-ol

El 2-aminooxi-propan-1-ol se preparó de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Cannon, J. G; Mulligan, P. J.; Garst, J. E.; Long, J. P.; Heintz, S. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 287). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (s a, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 11,7$; 2,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 11,7$; 6,9 Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

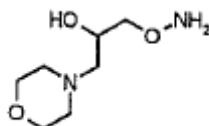


Preparación 543-Aminooxi-propan-1-ol

El 3-aminooxi-propan-1-ol se preparó de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Ludwig, B. J.; Reisner, D. B.; Meyer, M.; Powell, L. S.; Simet, L.; Stiefel, F. J. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 60). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,85 (quint, $J = 5,8$ Hz, 2H).

**Preparación 55**O-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-iletíl)-hidroxilamina

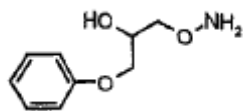
A una suspensión agitada vigorosamente de 1,2,4-butanotriol (5,8 g, 54,6 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió 2,2-dimetoxipropano (6,8 ml, 54,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico catalítico. Tras 5 minutos, la solución se volvió homogénea y se dejó agitar durante 30 minutos más. Entonces, se concentró la mezcla de reacción al vacío, proporcionando (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (7,72 g, 96,7 %). A una solución en agitación de (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (6,95 g, 47,5 mmol), trifenilfosfina (12,5 g, 47,5 mmol) y *N*-hidroxifitalimida en tetrahidrofurano recién destilado (200 ml) a 0 °C, se añadió lentamente (durante 20 minutos) dietilazodicarboxilato. Se dejó agitar la solución de color rojo oscuro durante 2 horas a 0 °C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 17 horas. Se concentró la solución de color amarillo al vacío y se disolvió en cloroformo (100 ml). Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado. Se repitió dos veces esta filtración. Se purificó el aceite amarillo restante sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-acetato de etilo (4:1), proporcionando 2-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (8,1 g, 58,7 %). A una solución en agitación de 2-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (0,86 g, 2,95 mmol) en diclorometano 40 (10 ml a 0 °C, se añadió metilhidrazina (0,16 ml, 2,95 mmol). Se dejó calentar la solución resultante hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se diluyó la suspensión resultante con dietiléter (20 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando *O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-iletíl)-hidroxilamina (0,36 g, 75,3 %): RMN de ^1H (400: MHz; CDCl_3) δ 4,18 (quint, 1H, $J = 5,9$), 4,07 (dd, 1H, $J = 5,9$; 7,8), 3,86 (t, 2H, $J = 6,2$), 3,56 (t, 1H, $J = 7,6$), 1,89 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 162.

**Preparación 56**1-Aminooxi-3-morfolin-4-il-propan-2-ol

Etapa A. Síntesis de 2-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-isoindol-1,3-diona: se añadió trietilamina (15,0 ml, 108 mmol) a una solución de *N*-hidroxifitalimida (17,1 g, 105 mmol) y 4-Oxiranilmetil-morfolina (14,3 g, 100 mmol) en dimetilformamida anhidra (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante de color rojo intenso hasta 85 °C durante 18 h. Tras eliminar el disolvente al vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 75 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 19:1), proporcionando 2-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-isoindol-1,3-diona (7,96 g, rendimiento del 25 %): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (m, 2 H), 7,77 (m, 2 H), 4,26 (dd, $J = 10,8$; 3,4 Hz, 1 H), 4,18-4,10 (m, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 2,70-2,47 (m, 6 H); EM (IQPA $^+$) = 307,2.

Etapa B. Síntesis de 1-aminooxi-3-morfolin-4-il-propan-2-ol: se enfrió una solución de 2-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-isoindol-1,3-diona (7,96 g, 26,0 mmol) en diclorometano (50 ml) hasta 0 °C y se trató con metilhidrazina (1,45 ml, 27,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Se añadió éter (200 ml), se filtró la solución heterogénea y se lavó el precipitado recogido con éter (300 ml). Se concentraron las soluciones etéreas al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con cloroformo-metanol (4:1) proporcionó 1-aminooxi-3-morfolin-4-il-propan-2-ol (3,21 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido incoloro. La recristalización (éter-diclorometano) proporcionó agujas incoloras: p.f.: 83-85 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,96 (s a, 2 H), 4,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,53 (t aparente, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 2H). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 47,71/47,54; H, 9,15/9,23; N, 15,90/15,65.

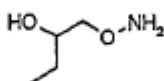
Las preparaciones 57-62 se prepararon mediante el procedimiento general de la Preparación 56.



Preparación 57

1-Aminooxi-3-fenoxi-propan-2-ol

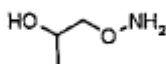
- 5 p.f.: 67,5 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 6,06 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (dd, $J = 10,0; 4,3$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 10,0; 6,1$ Hz, 1H), 3,59 (m, 2H); EM (IQPA $^+$) = 183,0.



Preparación 58

1-Aminooxi-butan-2-ol

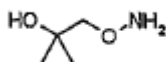
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 5,49 (s a, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 11,2; 2,4$ Hz, 1 H), 3,54-3,45 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); EM (IQPA $^+$) = 105,9.



Preparación 59

1-Aminooxi-propan-2-ol

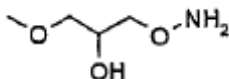
- 15 p.e.: 85-87 °C a 2,66 kPa; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,96 (s a, 2H), 4,58 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).



Preparación 60

1-Aminooxi-2-metil-propan-2-ol

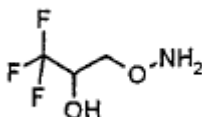
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 4,84 (s a, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).



Preparación 61

1-Aminooxi-3-metoxi-propan-2-ol

- 25 RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 5,95 (2H, a, NH $_2$), 4,76 (1H, a, -OH), 3,72-3,78 (1H, m), 3,36-3,46 (2H, m), 3,19-3,26 (2H, m), 3,19 (3H, s); EM (IQPA $^+$) = 121,9.



Preparación 621-Aminooxi-4,4,4-trifluoro-butan-2-ol

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

**5 Preparación 63**trans-(2-Aminooximetil-ciclopropil)-metanol

Etapa A: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (7,6 g, 0,3 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0 °C se añadió *trans*-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (18,6 g, 0,1 mol) gota a gota durante un período de 15 minutos. Se retiró la mezcla de reacción resultante del baño de refrigeración y se calentó a reflujo durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente con agua (7,7 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (7,7 ml) y agua (23 ml). Se filtraron los sólidos resultantes y se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se destiló el aceite residual a presión reducida, proporcionando *trans*-2-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metanol (7,5 g, rendimiento del 73 %) en forma de un líquido incoloro: p.e.: 142-144 °C a 2,66 kPa.

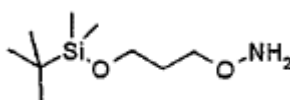
Etapa B: se enfrió hasta 0 °C una solución de *trans*-2-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metanol (7,5 g, 73 mmol), trifenilfosfina (19,3 g, 73 mmol), *N*-hidroxifalimida (73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml), y se trató con azodicarboxilato dietílico. Se dejó calentar la mezcla resultante de manera natural hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 1/8 del volumen y se filtró. Se lavó el precipitado filtrado con éter, y se concentraron los lavados combinados y el filtrado al vacío. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano. Se añadió metilhidrazina (73 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró el precipitado resultante por filtración. La concentración del filtrado proporcionó más precipitado que también se retiró por filtración. Se concentró el filtrado final y se destiló a presión reducida, proporcionando *trans*-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metanol (3,84 g, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite incoloro: p.e.: 183 °C a 2,66 kPa; RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 3,80 (a, NH_2), 3,50-3,70 (2H, m), 3,30-3,42 (2H, m), 0,95-1,15 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m); EM (IQPA^+) = 117,9.

**Preparación 64**(1-Aminooximetil-ciclopropil)-metanol

Etapa A: se añadió 1,1-ciclopropanodicarboxilato dietílico (25 g, 0,13 mol) gota a gota durante 1 h a una suspensión en agitación de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (150 ml) a 0 °C. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 h más. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se trató secuencialmente con agua (10 g), luego con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (10 g) y agua (30 g). Se filtró la mezcla, y el filtrado se secó sobre carbonato de potasio y se concentró a presión reducida. La destilación proporcionó (1-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metanol (8,8 g, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite viscoso incoloro: RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 3,57 (4H, s), 3,26 (2H, s), 0,48 (4H, s).

Etapa B: se combinaron (1-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metanol (4,08 g, 0,04 mol), *N*-hidroxifalimida (6,53 g, 0,04 mol) y trifenilfosfina (10,50 g, 0,04 mol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Se añadió azodicarboxilato dietílico (6,97g, 0,04 mol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La concentración repetida de la mezcla de reacción en cloroformo y la filtración del precipitado resultante (óxido de trifenilfosfina) proporcionaron el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice. La elución con hexano/acetato de etilo (3:2) proporcionó 2-(1-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metoxi)-isoindol-1,3-diona (5,63 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,82-7,85 (2H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 4,19 (2H, s), 3,72 (2H, s), 0,63 (4H, s)

Etapa C: A una solución en agitación de 2-(1-hidroxi-1-(2-aminooximetil-ciclopropil)-metoxi)-isoindol-1,3-diona (5,63 g, 22,8 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C, se añadió metilhidrazina (1,1 g, 23,8). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se concentró a presión reducida. La destilación proporcionó 1-aminooximetilciclopropil)-metanol puro (2,9 g, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite incoloro: p.e.: 140 °C a 2,66 kPa; RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 4,00 (s a, NH_2), 3,61 (2H, s), 3,43 (2H, s), 0,49 (4H, s); EM (IQPA^+) = 117,9.



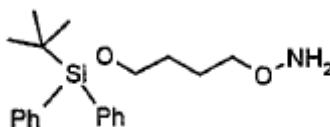
Preparación 65

O-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxy)-propil]-hidroxilamina

5 Etapa A: se añadió diisopropiletilamina (43 ml, 246 mmol) a una solución en agitación de *N*-hidroxiftalimida (20,6 g, 123 mmol) en dimetilformamida (95 ml). Tras 5 minutos, se añadió 3-bromopropanol (11,5 ml, 127 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 18 h. Se diluyó la solución enfriada con acetato de etilo (700 ml) y se lavó con agua (4 x 500 ml) y solución saturada de salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtenerse un aceite que solidificó en reposo, proporcionando 2-(3-hidroxi-propoxi)-isoindol-1,3-diona (17,5 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color tostado: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 4,36 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,92 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz), 1,98 (quint., 2H, *J* = 5,9 Hz).

15 Etapa B: a una solución de 2-(3-hidroxi-propoxi)-isoindol-1,3-diona (17,5 g, 79,1 mmol) e imidazol (5,92 g, 86,1 mmol) en diclorometano (200 ml), se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (13,2 g, 86,1 mmol). Tras 30 min, se transfirió la reacción a un embudo de decantación y se agitó con solución acuosa de ácido clorhídrico diluido (400 ml). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando 2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-propoxi]-isoindol-1,3-diona (26,3 g, rendimiento del 99 %) en forma de un líquido viscoso: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 4,25 (t, 2H, *J* = 5,9 Hz), 3,77 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,91 (quint., 2H, *J* = 6,1 Hz), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

20 Etapa C: se enfrió hasta 0 °C una solución de 2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-propoxi]-isoindol-1,3-diona (26,3 g, 78,3 mmol) en diclorometano (120 ml) y se trató con metilhidrazina (16,1 g, 78,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, se volvió a disolver en éter y se refrigeró (4 °C) durante una noche. Se retiró el material cristalino resultante por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando O-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-propil]-hidroxilamina (15,95 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,69 (s a, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,78 (quint., *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (IQPA⁺) = 206,1, Anal. calc./encontrado para C₉H₂₃NO₂Si: C, 52,64/52,22; H, 11,29/10,94; N, 6,82/6,46.



Preparación 66

O-[4-(*tert*-Butil-difenil-silaniloxy)-butil]-hidroxilamina

30 Etapa A: a una solución de 1,4-butanediol (5 g, 55 mol) en diclorometano (10 ml) que contenía diisopropiletilamina (10 ml) se añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (5 ml, 18 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂ a 18 °C durante 2 h. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo (1/1) dio 4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-butan-1-ol (10,2 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,71 (4H, m); 7,32-7,43 (6H, m), 3,63-3,69 (4H, m), 1,83 10 (1H, s a), 1,59-1,71 (4H, m), 1,03 (9H, s).

35 Etapa B: se combinaron 4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-butan-1-ol (10,0 g, 30,5 mmol), trifenilfosfina (8,0 g, 30 mmol) y *N*-hidroxiftalimida (4,97 g, 30,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a 0 °C y se agitó la solución resultante a 0 °C durante 1 hora. Se añadió azodicarboxilato dietílico (5,31 g, 30,5 mmol) a 0 °C, y se dejó calentar gradualmente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo en cloroformo. Se produjo una precipitación, y el sólido blanco se retiró por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo(3/1)), proporcionando 2-[4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-butoxi]-isoindol-1,3-diona (11,06 g, rendimiento del 77 %) en forma de cristales incoloros: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (4H, s), 7,59 (4H, dd, *J* = 7,6; 1,0 Hz), 7,39-7,43 (6H, m), 4,13 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 3,68 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 1,67-1,78 (4H, m), 0,95 (9H, s).

45 Etapa C: se trató una solución de 2-[4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-butoxi]-isoindol-1,3-diona (11,1 g, 23,4 mmol) en diclorometano (100 ml) con metilhidrazina. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna [hexano/acetato de etilo (3,5/1)], proporcionando O-[4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-butil]-hidroxilamina (7,2 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62-7,66 (4H, m), 7,33-7,42 (6H, m), 3,64-3,68 (4H), 1,54-1,70 (4H, m), 1,02 (9H, s); EM (IQPA $^+$) = 344,2.



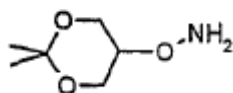
Preparación 67

5 2-Aminooxi-2-metil-propan-1-ol

Etapa A: a una solución en agitación de *t*-butil-*N*-hidroxicarbamato (2,38 g, 17,87 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se añade hidróxido de potasio (1,2 g, 21,45 mmol) y etil-2-bromoisobutirato (3,15 ml, 21,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 17 horas. Se separaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo obtenido entre dietiléter y agua. Se extrajeron las capas acuosas dos veces con éter. Se recogieron las capas orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando etiléster de ácido 2-Boc-aminooxi-2-metil-propiónico en forma de un aceite transparente (4,2 g, 95 %): RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,34 (s a, 1H), 4,16 (c, 2H, $J = 13,9$; 6,6), 1,45 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,1$); EM (IQPA $^-$) = 246,0.

Etapa B: se disolvió etiléster de ácido 2-Boc-aminooxi-2-metil-propiónico (2,54 g, 10,27 mmol) en THF recién destilado (100 ml), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con una solución de borohidruro de litio 2,0 M (10,3 ml, 20,54 mmol) en THF. Se retiró el baño de hielo y se calentó la reacción a reflujo. Tras 17 horas, se enfrió la reacción hasta 0 °C, y se detuvo con metanol y se concentró al vacío. Se dividió el residuo proporcionado entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio 1 M. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con solución de hidróxido de sodio 1 M dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se recogió y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2-Boc-aminooxi-2-metil-propan-1-ol (1,50 g, 71 %) en forma de un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 6,84 (s a, 1H), 3,37 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (s, 6H); EM (IQPA $^-$) = 204,0.

Etapa C: se disolvió 2-Boc-aminooxi-2-metil-propan-1-ol (0,21 g, 1,02 mmol) en metanol (5 ml) y se cargó con cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso durante 1 minuto. Tras agitar durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción al vacío y, al residuo resultante, se añadió dietiléter, proporcionando sólidos de color blanco. Se lavaron los sólidos varias veces con dietiléter y se secaron al vacío, proporcionando 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol en forma de la sal clorhidrato (0,091 g, 63 %). RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 3,61 (s, 2H), 1,16 (s, 6H); EM (IQPA $^+$) = 105,9.



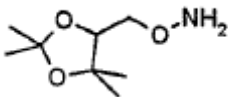
Preparación 68

O-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-hidroxilamina

Etapa A: se preparó 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ol según lo descrito previamente (Forbes, D. C. *et. al.*; "Synthesis"; 1998, 6, 879-882). RMN de ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 4,91 (d, 1H, $J = 5,1$), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 132,9.

Etapa B: a una solución en agitación de 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ol (1,50 g, 11,35 mmol), *N*-hidroxiftalimida (1,85 g, 11,35 mmol) y trifetilfosfina (2,98 g, 11,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a 0 °C, se añadió azodicarboxilato dietílico (2,3 ml, 14,75 mmol). Se dejó calentar la solución resultante hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 horas, se concentró la mezcla al vacío y se cargó con cloroformo proporcionando sólidos de color blanco. Se separaron los sólidos por filtración, y el filtrado se recogió y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (4:1 hexanos/acetato de etilo) proporcionando 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-isoindol-1,3-diona en forma de cristales transparentes (1,74 g, 55 % en 2 etapas): RMN de ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 4H), 4,11-4,12 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 278,0.

Etapa C: a una solución en agitación de 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-isoindol-1,3-diona (1,72 g, 6,20 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió metilhidrazina (0,36 ml, 6,82 mmol) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante dos horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se cargó con dietiléter. Se separaron los sólidos por filtración, y el filtrado se recogió y se concentró, proporcionando O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-hidroxilamina en forma de un aceite de color amarillo (0,97 g, 100 %). RMN de ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 5,98 (s a, 2H), 3,84-3,87 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 147,9.



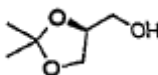
Preparación 69

O-(2,2,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina

5 Etapa A: a una solución en agitación de *N*-hidroxiftalimida (Aldrich, 1,63 g, 10,0 mmol) en etanol anhidro (50 ml), se añadió 1-bromo-3-metil-but-2-eno (Aldrich, 1,4 ml, 12,0 mmol) e hidróxido de potasio (0,67g, 12,0 mmol). Tras agitar la reacción a 50 °C durante 4 horas, se concentró al vacío, y luego se disolvió en acetato de etilo y se dividió con agua. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua, dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se recogió y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color blanco. Se purificó el sólido recogido a través de una columna de sílice en metanol al 10 % en diclorometano, proporcionando 2-(3-metil-but-2-eniloxi)-isoindol-1,3-diona (0,53 g, 23 %): RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 4H), 5,38 (t, 1H, *J* = 1,5), 4,57 (d, 2H, *J* = 7,6), 1,67 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); EM (IQPA⁺)=232,0.

15 Etapa B: se disolvió 2-(3-metil-but-2-eniloxi)-isoindol-1,3-diona en una solución de *t*-butanol/THF/H₂O (10ml/3ml/1ml) y se cargó con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,085 g, 0,73 mmol) y una cantidad catalítica de osmiato de potasio dihidratado. Tras agitar durante 17 horas, se diluyó la reacción con una solución saturada de metabisulfato de y se repartió con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución saturada de metabisulfato de sodio, dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se recogió y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2-(2,3-dihidroxi-3-metil-butoxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite transparente, que se cargó con diclorometano (10 ml), 2,2-dimetoxipropano (0,12 ml, 0,75 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. Tras agitar durante 17 horas, se concentró la reacción al vacío, y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua, una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se recogió y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido de color marrón claro (0,158 g, 77,1 %): RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 4H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25 Etapa C: se disolvió 2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona (0,158 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con metilhidrazina (30 µl, 0,57 mmol). Se retiró el baño de hielo y se dejó agitando la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con dietiléter, y se separaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando O-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina en forma de un aceite de color amarillo (0,042 g, 46 %). RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 6,06 (s a, 2H), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 176,9.



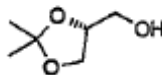
Preparación 70

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

35 Etapa A: a una suspensión en agitación de D-manitol (1,82 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml) y dimetilformamida (9 ml), se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,02 g, 0,1 mmol) a temperatura ambiente, seguido de 2,2-dimetoxipropano (2,8 ml, 0,023 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente, y luego se añadió más 2,2-dimetoxipropano (0,3 ml, 2,4 mmol). Se calentó la suspensión hasta 40-45 °C, y se agitó durante 2 h. Se añadió bicarbonato sódico (1,8 g, 0,016 mol) para neutralizar el ácido y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el Na₂CO₃ en exceso y se lavó con tetrahidrofurano (5 ml). Se concentró el filtrado. Se añadió tolueno (15ml) al aceite de color amarillo claro restante, y se agitó la mezcla a 3-5 °C hasta que se formó un sólido gelatinoso de color amarillo claro. Se filtró el sólido y se lavó con hexano (2 x 5 ml). Se secó el producto en un horno de vacío durante 18 h, dando 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-D-manitol (1,24 g, 47,3 %) en forma de un sólido blanquecino, p.f.: 110-113 °C.

45 Etapa B: a una solución de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (50 g, 0,191 mol) en agua (700 ml), se añadió bicarbonato sódico sólido (20 g). Se agitó la solución resultante hasta que se disolvió todo el sólido, y luego se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió lentamente peróxido de sodio sólido (81,5 g, 0,381 mol) en porciones a la solución. Se observó la formación de gas. Se agitó la mezcla de color blanco a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cloruro de sodio sólido (30 g), y se agitó la mezcla durante 15 min. Se filtró el sólido de color blanco. Se enfrió el filtrado en un baño de agua con hielo. Se añadió borohidruro de sodio sólido lentamente. Se produjeron burbujas de gas. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La mezcla lechosa se convirtió en una solución transparente. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (x 3). Se lavó la

solución orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente al vacío, dando (S)-(+)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol en forma de un aceite incoloro, que se secó en un alto vacío a temperatura ambiente durante una noche, 34,82 g (60 %); EM (IQPA⁺) = 133 (M⁺+1).



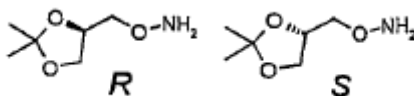
5 Preparación 71

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

Etapa A: a una solución de ácido L-ascórbico (83,9 g, 0,477 mol) en agua (600 ml), se añadió Pd/C (10 %, 8,3 g). Se sometió la mezcla a hidrogenación en un hidrogenador de Parr a 330,95 kPa, 18 °C durante 62 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando γ -lactona L-gulónica (81,0 g, 96 %) en forma de un sólido blanquecino, tras agitar a 50 °C en un horno de vacío durante 18 h: p.f.: 182-184 °C.

Etapa B: se disolvió γ -lactona L-gulónica (25,0 g, 140,3 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (140 ml) y dimetilformamida (200 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (2,67 g, 14,0 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió 2,2-dimetoxipropano (22,4 ml, 182,4 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se neutralizó la mezcla con carbonato de sodio sólido (24,0 g), y se agitó durante 1 hora. Se filtró el sólido y se lavó con tetrahidrofurano. Se retiró el THF al vacío, y la DMF por destilación en un alto vacío. Se trituró el residuo de color naranja resultante con tolueno (300 ml), se filtró, se lavó con tolueno (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 días, produciéndose γ -lactona de ácido 5,6-isopropiliden-L-gulónico (28,9 g, 94 %) en forma de un sólido de color naranja pálido: p.f.: 155-158 °C; EM (IQPA⁺) = 219,0 (M⁺+1).

Etapa C: a una suspensión en agitación de 5,6-O-isopropiliden-L-gulono-1,4-lactona (15,16 g, 69,5 mmol) en agua (0,3 l), se añadió peryodato de sodio sólido en pequeñas porciones a 3-5 °C. Se ajustó el pH de la mezcla hasta 5,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se agitó la suspensión durante 2 h a temperatura ambiente, luego se saturó con cloruro de sodio (20,0 g) y se filtró. Al filtrado, a 3-5 °C, se añadió borohidruro de sodio (10,5 g, 0,278 mol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió acetona (100 ml) para destruir el exceso de borohidruro de sodio, y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se retiró la acetona a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso con diclorometano (3 x 300 ml) y EtOAc (3 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, dando (R)-(+)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (5,07 g, 55,7 %) en forma de un líquido transparente incoloro: EM (IQPA⁺) = 132,9 (M⁺+1).



30

Preparación 72

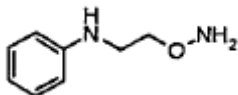
Preparación de (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina

La (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y (S)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina se prepararon a partir de (S)-(+)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol y (R)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol respectivamente mediante el siguiente procedimiento: Etapa A: se cargó un matraz de fondo redondo de 3 l dotado de un agitador mecánico y un embudo adicional con *N*-hidroxifitalimida (68,0 g, 0,416 mol) y tetrahidrofurano (1,2 l) en atmósfera de nitrógeno. A esta solución, se añadió trifetilfosfina (109,2 g, 0,416 mol) y (R)- o (S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (55,0 g, 0,416 mol). Se enfrió la mezcla hasta 3-5 °C y se añadió azodicarboxilato dietílico (85,2 ml, 0,541 mol) gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 h. Se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. Se añadió diclorometano (0,5 l) al sólido de color naranja restante, y se agitó la mezcla durante 1 h. Se filtró el sólido de color blanco (Ph₃PO) y se lavó con diclorometano (0,1 l). Se retiró el disolvente y se añadió etanol (0,5 l) al sólido resultante. Se agitó la mezcla durante 2 h a 3-5 °C. Se filtró el sólido de color blanco, se lavó con una pequeña cantidad de EtOH frío y se secó en un horno de vacío a 40 °C, dando (S)- o (R)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona (112,5 g, 97 %) en forma de un sólido blanco: RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,33 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (m, s), 7,59 (m, 2H), 7,84 (m, 2H); EM (IQPA⁺) = 278 (M⁺+1).

Etapa B: a una solución en agitación de (S)- o (R)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona (74,9 g, 0,27 mol) en diclorometano (480 ml) a 3-5 °C, se añadió metilhidrazina (15,8 ml, 0,29 mol) gota a gota. El color de la suspensión cambió de amarillo a blanco. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró la suspensión resultante en un rotavapor. Se añadió éter (0,5 l) al sólido blanco,

50

se agitó la mezcla resultante durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado de color blanco y se lavó con éter (0,2 l). Se concentró el filtrado en un rotavapor, dando (S)- o (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (39,0 g, 98,3 %): RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,73 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 5,39 (m, 2H); EM (IQPA^+) = 148,1 (M^++1).



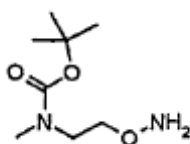
5

Preparación 73

Clorhidrato de O-(2-fenilamin-etil)-hidroxilamina

Se preparó O-(2-fenilamin-etil)-hidroxilamina a partir de 2-fenilamin-etanol mediante el procedimiento general de la Preparación 48 y se aisló en forma de la sal clorhidrato por precipitación en cloruro de hidrógeno etéreo. RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,72-6,61 (m, 3H), 4,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H); EM (IQPA^+) = 153,1 (M^++1).

10



Preparación 74

terc-Butiléster de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico

15 Etapa A: se preparó *terc*-butiléster de ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico según lo descrito previamente: Mewshaw, R. E.; *et. al. J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2007.

20 Etapa B: se añadió dietilazodicarboxilato gota a gota durante 45 min a una solución en agitación de *terc*-butiléster de ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (7,10 g, 40,5 mmol), *N*-hidroxiftalimida (7,17 g, 44,0 mmol) y trifenilfosfina (11,5 g, 43,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 22 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta obtenerse un aceite espeso. Se añadió cloroformo (200 ml) y se enfrió la solución resultante hasta efectuarse la cristalización de dicarboxilato dietil-1,2-hidrazina. Se filtró el precipitado, y el filtrado se concentró y se volvió a diluir con hexanos. Se añadió un solo cristal de óxido de trifenilfosfina. Se retiraron los cristales resultantes de óxido de trifenilfosfina por filtración, y se concentró el filtrado al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice, proporcionando *terc*-butiléster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-metil-carbámico (12,8 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s a, 4 H), 8,55 (s a, H), 4,24 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,50 (t a, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,92 y 2,88 (s a, 3H), 1,39 y 1,36 (s a, 9H).

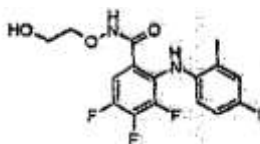
20

25

30 Etapa C: se trató una solución de *terc*-butiléster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-metil-carbámico (4,50 g, 14,0 mmol) en diclorometano (40 ml) con metilhidrazina (0,78 ml, 14,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió dietiléter (80 ml) y se dejó reposar la solución heterogénea durante una noche. Se retiró el precipitado por filtración y se lavó con éter (80 ml). Se volvió a concentrar el filtrado, y se filtró el precipitado resultante y se concentró un segundo filtrado, proporcionando *terc*-butiléster de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico (2,83 g) en forma de un aceite viscoso: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 5,45 (s a, NH_2), 3,46 y 3,42 (s a, 2H), 2,86 (s a, 3 H), 1,25 (s a, 9H); EM (IQPA^+) = 191,1.

30

35



Ejemplo de referencia 1

3,4,5-Trifluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

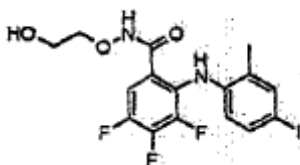
40 Etapa A: a una solución compuesta de ácido 2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-benzoico (3,60 g, 8,84 mmol), O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (1,09 g, 10,5 mol) y diisopropiletilamina (2,80 ml, 16,0 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidín-fosfonio (5,26 g, 10,1 mmol). Se agitó la solución resultante durante 90 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y solución saturada de salmuera (50 ml). Se secaron las capas orgánicas

40

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-2-viniloxietoxi)benzamida (3,17 g, 73 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

- 5 Etapa B: se trató una solución de 2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-*N*-(2-viniloxietoxi)-benzamida (3,00 g, 6,09 mmol) en etanol (80 ml) con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (16 ml, 16 mol). Se agitó la solución resultante durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y se filtró la suspensión. Se lavaron los sólidos con etanol-agua (1:1, 150 ml) y se recrystalizaron en metanol-acetona, proporcionando *N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-benzamida (2,12 g, 75 %): p.f.: 205-207 °C (desc); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,9; 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,1; 5,0 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,79 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H), 2,20 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 467,1; EM (IQPA⁻) = 465,1; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄F₃IN₂O₃: C, 41,22/41,28; H, 3,03/2,91; N, 6,01/5,79.

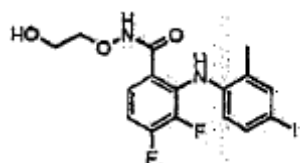
Los Ejemplos de referencia 2-11 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 1.



Ejemplo de referencia 2

- 15 3,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

p.f.: 181-183 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, 7,3; 6,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,3; 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dt, *J* = 7,3; 9,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,5; 5,6 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,81 (s a, 2H), 3,54 (s a, 2H), 2,21 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 449,1; EM (IQPA⁻) = 447,1; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₅F₂IN₂O₃: C, 42,88/42,94; H, 3,37/3,39; N, 6,25/6,05.



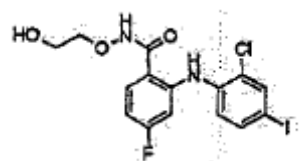
20

Ejemplo de referencia 3

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxil)-benzamida

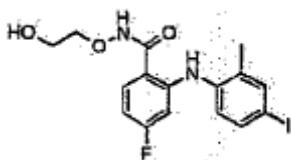
- 25 Procedimiento A: mediante el procedimiento general del Ejemplo 1: p.f.: 173-175 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,6; 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5; 6,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 8,5; 9,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,5; 6,4 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,56 (d a, *J* = 3,9 Hz, 2H); EM (IQPA⁺) = 469,0; EM (IQPA⁻) = 467,0; Anal. calc./encontrado para C₁₅H₁₂ClF₂IN₂O₃: C, 38,45/38,60; H, 2,58/2,53; N, 5,98/5,91; F, 8,11/8,48; I, 27,08/27,43.

- 30 Procedimiento B: a una solución de pentafluorofeniléster de ácido 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluorobenzoico (10,0 g, 17,4 mmol) en dimetilformamida anhidra (36 ml), se añadió 2-(aminooxi)-etanol (1,6 g, 20,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,0 ml, 34,8 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta un volumen del 20 %, y luego se diluyó con acetato de etilo (360 ml). Se lavó la solución resultante con agua (6 x 60 ml) y salmuera (2 x 60 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanco que se purificó sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-metanol (9:1) proporcionó 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida (7,31 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. La recrystalización en metanol proporcionó metanol analíticamente puro, idéntico en todos los aspectos al material preparado mediante el procedimiento A.



Ejemplo de referencia 42-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,5$; 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,7$; 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, $J = 8,5$; 2,5 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 3,90 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,60 (t a, $J = 4,2$ Hz, 2H); EM (IQPA $^+$) = 451,0; EM (IQPA $^-$) = 449,0; Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_1\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39,98/40,07; H, 2,91/2,83; N, 6,22/6,11.

**Ejemplo de referencia 5**4-Fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,4$; 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,8$; 6,6 Hz, 1H), 7,02 (d, 8,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 12,2$; 2,4 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,08 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H); EM (IQPA $^+$) = 431,0; EM (IQPA $^-$) = 429,0.

Ejemplo de referencia 62-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

15 Rendimiento: 96 %; p.f.: 183-184,5 °C; RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,5$; 2,0 Hz), 6,54 (dd, 1H, $J = 8,5$; 5,4 Hz), 4,70 (s ancho, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) δ -137,03 (d, 1F, $J = 20,2$ Hz), -141,04 (s, 1F), -154,73 (s, 1F); EM (IQPA $^+$) 486,9 (M+1, 100); EM (IQPA $^-$) 484,9 (M-1, 50), 424,9 (100); IR (KBr) 3337 (tramo O-H), 1.652 (tramo C=O), 1.502 cm^{-1} . Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 37,02/37,16; H, 2,28/2,29; N, 5,76/5,49.

Ejemplo de referencia 75-Cloro-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-fenilamino)-benzamida

25 Rendimiento: 21 %; p.f.: 174-176 °C; RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), AB [7,43 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,63 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz)], 4,67 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) δ -134,59 (s, 1F), -139,07 (d, 1F, $J = 17,7$ Hz); EM (IQPA $^+$) 469,0 (M+1, 100); EM (IQPA $^-$) 467,0 (M-1, 40), 406,9 (100); IR (KBr) 1636 cm^{-1} (tramo C=O). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 38,45/38,61; H, 2,58/2,43; N, 5,98/5,94.

Ejemplo de referencia 84-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

30 Rendimiento: 96 %; p.f.: 117-119 °C; RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,60 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 6,70 (m, 1H), 4,73 (s ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) δ -106,74 (s, 1F), -124,58 (s, 1F); EM (IQPA $^+$) 435,0 (M+1, 100); EM (IQPA $^-$) 433,0 (M-1, 82), 373,0 (100); IR (KBr) 1638 (tramo C=O), 1597 cm^{-1} . Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 41,49/41,52; H, 3,02/2,97; N, 6,45/6,18.

Ejemplo de referencia 93,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

40 Procedimiento A: mediante el procedimiento general del Ejemplo 32. Rendimiento: 54 %; p.f.: 155-156 °C; RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, $J = 11,0$; 1,5 Hz), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) δ -128,18 (s, 1F), 133,11 (s, 1F), -144,16 (s, 1F); EM (IQPA $^+$) 453,0 (M+1, 100); EM (IQPA $^-$) 451,0 (M-1, 100); IR (KBr) 3349 (tramo O-H), 1641 (tramo C=O), 1.610 cm^{-1} . Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: C, 39,84/39,99; H, 2,67/2,81; N, 6,20/6,20.

Ejemplo de referencia 105-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida:

Rendimiento: 96 %; p.f.: 180-180,5 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,72 (m, 1H), 4,70 (s ancho, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,55 (s, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMS-d₆) δ -127,72 (s, 1F), -134,13 (s, 1F), -140,35 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (IQPA⁺) 487,0 (M+1, 100); EM (IQPA⁻) 484,9 (M-1, 63), 424,9 (100); IR (KBr) 3.333 (tramo O-H), 1.643 (tramo C=O), 1.609, 1.490 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₁₅H₁₁ClF₃IN₂O₃: C, 37,02/37,30; H, 2,28/2,23; N, 5,76/5,65.

Ejemplo de referencia 115-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

Rendimiento: 100 %; p.f.: 189-190 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,73 (m, 1H), 4,70 (s ancho, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -126,43 (s, 1F), -127,65 (s, 1F), -140,20 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (IQPA⁺) 533,0 (95), 531,0 (M+1, 100); EM (IQPA⁻) 531,0 (40), 529,0 (M-1, 42), 470,9 (95), 468,9 (100); IR (KBr) 3.341 (tramo O-H), 1.647 (tramo C=O), 1.606, 1.509, 1.484 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₁₅H₁₁BrF₃IN₂O₃: C, 33,93/33,89; H, 2,09/2,02; N, 5,27/5,13.

Ejemplo de referencia 125,4,5-Difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

A una solución de pentafluorofeniléster de ácido 4,5-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (2,96 g, 0,533 mmol) en dimetilformamida a TA, se añadió diisopropiletilamina (0,184 ml, 1,1 mmol). Tras agitar la reacción durante una noche, se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se diluyó la solución con éter (30 ml), luego se lavó con agua (4 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la capa de éter sobre sulfato de magnesio y se filtró la mezcla resultante. Se eliminó el disolvente del filtrado al vacío, obteniéndose un sólido oleoso. Se purificó el sólido oleoso mediante cromatografía ultrarrápida (35 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniéndose un sólido que se secó sobre una bomba de vacío durante una noche. La recristalización en hexanos-acetona proporcionó 4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido (0,107 g, rendimiento del 45 %): p.f.: 151,2-152,5 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9,22 (s a, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H J = 8,3; 1,95 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,41 (m, 1H), 4,03 (t, 2H J = 4,4 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 4,88 Hz), 2,23 (s, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -132,75, -152,61; EM 478,9 m/z (IQPA⁺); 476,9 m/z (IQPA⁻). Anal. calc. para C₁₆H₁₅F₂IN₂O₃: C, 42,88; H, 3,39; N, 6,25; encontrado: C, 42,79; H, 3,19; N, 6,02.

Los Ejemplos de referencia 13 a 20 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 12.

Ejemplo de referencia 135-Bromo-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

p.f.: 208,2-209,6 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8,62 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 7,08, 1,47 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 8,30; 5,86 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 4,64 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 4,64 Hz), 2,32 (s, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -126,85, -139,3 (d, J = 15,16 Hz). Anal. calc. para C₁₆H₁₄BrF₂IN₂O₃: C, 36,46; H, 2,68; N, 5,31; F, 7,21; Br, 15,15; I, 24,08; encontrado: C, 36,67; H, 2,62; N, 5,23; F, 7,23; Br, 15,32; I, 23,3.

Ejemplo de referencia 145-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

p.f.: 190,2-200,2 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 11,11 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 6,84, 2,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 1,95 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,54, 6,59 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 8,54, 6,59 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 4,39 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 4,89 Hz). RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -126,16, -137,47 (d, J = 17,69 Hz); EM 546,9 m/z, 548,9 m/z (AP⁺); 544,9 m/z, 546,9 m/z (AP⁻). Anal. calc. para C₁₅H₁₁BrClF₂IN₂O₃: C, 32,91; H, 2,03; N, 5,12; F, 6,94; Br, 14,58; I, 23,18; encontrado: C, 32,94; H, 1,95; N, 5,30; F, 6,87; Br, 14,79; I, 22,91.

Ejemplo de referencia 155-Cloro-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

p.f.: 199,1-200,8 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8,57 (s a, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 7,32; 2,2 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,3; 1,71 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 8,3; 5,86), 4,02 (t, 2H, J = 4,63 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 4,88 Hz), 2,32 (s, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -134,75, -139,56 (t, J = 15,17 Hz); EM 483,0 m/z (AP⁺); 481,0 m/z (AP⁻).

Anal. calc. para $C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_3$: C, 39,82; H, 2,92; N, 5,8; F, 7,87; Cl, 7,35; I, 26,29; encontrado: C, 39,91; H, 2,92; N, 6,0; F, 7,91; Cl, 7,39; I, 27,06.

Ejemplo de referencia 16

5-Bromo-4-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

5 p.f.: 154,4-156,4; RMN de 1H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 9,42 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 7,57$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 1,46$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,3$; 2,2 Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 6,8 (dd, 1H, $J = 11,72$; 6,59 Hz), 4,04 (t, 2H, $J = 7,9$; 4,4 Hz), 3,69 (t, 2 H, $J = 6,84$; 4,64 Hz), 2,23 (s, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ -103,3; EM 508,9 m/z , 510,9 m/z (AP^+); 506,9 m/z , 508,9 m/z (AP^-). Anal. calc. para $C_{16}H_{15}BrFIN_2O_3$: C, 37,75; H, 2,97; N, 5,50; encontrado: C, 37,68; H, 2,7; N, 5,31.

10 Ejemplo de referencia 17

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

RMN de 1H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 11,01 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,59 (d a, 1H, $J = 7,82$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 7,26 (s a, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H); RMN de ^{19}F (376 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ -132,54, -149,93; EM 469,0 (AP^+); 467,0 (AP^-).

15 Ejemplo de referencia 18

4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

20 p.f.: 189,6-190,6 °C; RMN de 1H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 11,00 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 7,65 (dd, 1H, $J = 11,23$; 8,79 Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 10,26$; 1,96 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (m, 1H), 4,02 (t, 2H, $J = 4,64$ Hz), 3,69 (t, 2H, $J = 4,89$ Hz); RMN de ^{19}F (376 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ -125,9 (d, $J = 50,55$ Hz), -132,74, -151,05; EM 453,0 m/z (AP^+); 451,0 m/z (AP^-). Anal. calc. para $C_{15}H_{12}F_3IN_2O_3$: C, 39,84; H, 2,67; N, 6,20; encontrado: C, 40,22; H, 2,62; N, 6,03.

Ejemplo de referencia 19

5-Bromo-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida.

25 p.f.: 173-175 °C; RMN de 1H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 9,59 (s a), 7,89 (d, 1H, $J = 7,57$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 10,26$; 1,95 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, $J = 8,64$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 11,48$ Hz), 4,04 (d, 2H, $J = 4,39$ Hz), 3,70 (d, 2H, $J = 4,64$ Hz); RMN de ^{19}F (376 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ -103,07, -124,7 (d, $J = 53,1$ Hz); EM 512,8 m/z , 514,8 m/z (AP^+); 510,9 m/z , 512,9 m/z (AP^-). Anal. calc. para $C_{15}H_{12}BrF_2IN_2O_3 \cdot 0,17 C_4H_8O_2 \cdot 0,13 C_6H_{14}$: C, 36,66; H, 2,84 N, 5,19; encontrado: C, 36,65; H, 2,57; N, 5,16.

Ejemplo de referencia 20

5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

30 p.f.: 178-181 °C; RMN de 1H (400 MHz; $DMSO-d_6$) δ 12,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,1$), 7,47 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,66 (t, 1H, $J = 7,6$), 4,70 (s a, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,56 (m, 2H); EM ($IQPA^+$) = 502,9/504,9, Anal. calc./encontrado para $C_{15}H_{11}Cl_2F_2IN_2O_3$: C 35,81/35,69, H 2,20/2,25, N 5,57/5,22, F 7,55/7,72.

35 Los Ejemplos de referencia 21-24 y 26-27 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 38.

Ejemplo de referencia 21

3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

40 p.f.: 185-187 °C; RMN de 1H (400 $DMSO-d_6$) δ 11,79 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,53 (m 2H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H); EM ($IQPA^+$) = 471,0 Anal. calc./encontrado para $C_{15}H_{11}F_4IN_2O_3$: C, 38,32/38,38; H, 2,36/2,15; N, 5,96/5,76; F, 16,16/15,87.

Ejemplo de referencia 22

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

45 p.f.: 146,1-146,4 °C; RMN de 1H (404 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,82 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 11,1$ Hz, 2,1 Hz), 7,30-7,40 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 6,76-6,81 (1H, m), 4,69 (1H, s a), 3,80 (2H, t, $J \leq 4,0$ Hz), 3,52 (2H, t, $J \leq 4,0$ Hz). Anal. calc./encontrado para $C_{15}H_{12}F_3BrN_2O_3$: C, 44,47/44,58; H, 2,99/2,88; N, 6,91/6,72; F, 14,07/14,01; Br, 19,72/19,60.

Ejemplo de referencia 232-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

p.f.: 190,8-192,5 °C; RMN de ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 9,40 (s a, 1 H, 7,67 (1H, dd, J = 11,48 Hz, 8,79 Hz), 7,48 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,12 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 4,64 Hz), 3,71 (2H, t, J = 4,64 Hz). Anal calc./encontrado C₁₅H₁₂BrF₃N₂O₃: C, 44,47/45,55; H, 2,99/2,98; N, 6,91/6,29.

Ejemplo de referencia 242-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

p.f.: 142,1-142,5 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (1H, s), 8,72 (1H, s), 7,36-7,39 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 9,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,3 Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 4,69 (1H, s a), 3,80 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 4,6 Hz). Anal calc./encontrado para C₁₅H₁₂ClF₃N₂O₃: C, 49,95/50,18; H, 3,35/3,21; N, 7,77/7,70; F, 15,80/15,70; Cl 9,83/9,94.

Ejemplo de referencia 253,4-Difluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

Se preparó a partir de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida mediante el procedimiento general del Ejemplo 86, p.f.: 129,6-130,4 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (1H, s), 8,72 (1H, s), 7,36-7,39 (1H, m), 6,82-7,18 (5H, m), 4,69 (1H, s a), 3,82 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,53 (2H, t, J = 4,7 Hz). Anal calc./encontrado para C₁₅H₁₃F₃N₂O₃: C, 55,22/55,16; H, 4,02/3,97; N, 8,59/8,51; F, 17,47/17,15.

Ejemplo de referencia 265-Cloro-2-(2,4-difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

p.f.: 161,6-162,4 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,9 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 6,94-7,06 (1H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 4,69 (1H, s a), 3,81 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,53 (2H, t, J = 4,6 Hz). Anal calc./encontrado para C₁₅H₁₁ClF₄N₂O₃: C, 47,57/47,74; H, 2,93/2,83; N, 7,40/7,3 1; F, 20,07/19,76; Cl, 9,36/9,39.

Ejemplo de referencia 272-(2,4-Difluoro-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida

p.f.: 141,1-141,6 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (1H, s), 8,73 (1H, s); 7,34-7,37 (1H, m), 7,11-7,27 (1H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 6,89-6,99 (2H, m), 4,70 (1H, s a), 3,82 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,53 (2H, t, J = 4,8 Hz). Anal calc./encontrado para C₁₅H₁₂F₄N₂O₃: C, 52,33/52,34; H, 3,51/3,39; N 8,14/8,01; F, 22,07/21,93.

Ejemplo de referencia 284-Fluoro-N-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

Etapa A: A una mezcla de ácido 4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)benzoico (3,32 g, 8,95 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, se añadió diisopropiltilamina (2,82 ml, 16,2 mmol). A la solución resultante, se añadió O-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-propil]-hidroxilamina (2,19 g, 10,65 mmol) y PvBOP. Tras 1,5 h de agitación, se diluyó la solución con éter (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró al vacío, obteniéndose una goma. Se cromatografió la goma usando un gradiente de hexanos al 100 % hexanos a acetato de etilo al 30 % en hexanos durante 45 min. Se retiró el disolvente de las fracciones combinadas al vacío, obteniéndose una goma de color amarillo. Se secó la goma en una bomba de vacío durante aprox. 18 h, lo que proporcionó N-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-propoxi]-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido. (4,06 g; rendimiento del 81 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,3, 1,95M), 7,36 (t a, 1H, J = 5,71 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 11,96; 2,44 Hz), 6,4 (t a, J = 7,1 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,61 Hz), 3,812 (t, 2H, J = 5,62 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,94 (p, 2H, J = 5,86 Hz), 0,9 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -105,25, EM (AP⁺) 559,2 m/z, (AP⁻) 557,1 m/z.

Etapa B: A una solución de N-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-propoxi]-4-fluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida (4,0 g, 7,27 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió H₂SO₄ 5 M en metanol (0,073 ml, 0,3 64 mmol). Tras 1 h de agitación, se añadió más H₂SO₄ 5 M en metanol (0,035 ml, 0,182 mmol) a la reacción. Tras 2 h de agitación, se ajustó la reacción hasta pH 7 usando solución saturada de NaHCO₃ (ac) (aprox. 1,5 ml), seguida de la adición de agua (35 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (1 x 20 ml, 2 x 10 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla resultante, y se eliminó el disolvente del filtrado al vacío, obteniéndose un aceite que se secó en una bomba de vacío durante un fin de semana. Se purificó el aceite mediante cromatografía ultrarrápida, se eluyó con un gradiente

de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 100 % en 50 min. Se eliminó el disolvente de las fracciones combinadas al vacío, obteniéndose un sólido que se secó en una bomba de vacío durante aprox. 6 h. Se recristalizó el sólido en una mezcla de hexanos y acetato de etilo, proporcionando 4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida en forma de un sólido (2,4 g; rendimiento del 74 %): p.f.: 120,8-122,4 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 10,91 (s a, 1 H), 9,59 (s a, 1H), 9,68 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,54 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,34 Hz), 6,72 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,12 (t, 2H, *J* = 6,11 Hz), 3,71 (t, 2H, *J* = 5,86 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,86 (m, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -108,14; EM 445,1 *m/z* (AP⁺), 443,1 *m/z* (AP⁻). Anal. calc. para C₁₇H₁₈FIN₂O₃: C, 45,96; H, 4,08; N, 6,31; F, 4,28; I, 28,57; encontrado: C, 45,78; H, 3,88; N, 6,14; F, 4,30; I, 28,27.

Los Ejemplos de referencia 29-33 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 28.

10 Ejemplo de referencia 29

5-Cloro-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

p.f.: 155,2-156,6 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 10,98 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 7,33, 1,95 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, *J* = 8,54; 1,95 Hz), 6,64 (dd, 1H, *J* = 8,55; 6,11 Hz), 4,08 (t, 2H, *J* = 6,11 Hz), 3,67 (t, 2H, *J* = 6,10 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,83 (m, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -135,0, -139,63 (d, *J* = 17,67 Hz); EM 497,1 *m/z* (AP⁺); 495,1 *m/z* (AP⁻). Anal. calc. para C₁₇H₁₆ClF₂IN₂O₃: C, 41,11; H, 3,25; N, 5,64; F, 7,65; Cl, 7,14; I, 25,55; encontrado: C, 41,09; H, 3,07; N, 5,46; F, 7,63; Cl, 7,24; I, 25,57.

Ejemplo de referencia 30

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)4-fluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida

p.f.: 158,8-160,8 °C; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 10,90 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 1,95 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 8,55; 1,96 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 8,55; 1,96 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 8,54 Hz), 7,05 (dd, 1H, *J* = 11,72; 2,44 Hz), 6,67 (td, 1H, *J* = 8,55; 2,69 Hz), 4,13 (t, 2H, *J* = 6,34 Hz), 3,71 (t, 2H, *J* = 6,10 Hz), 1,86 (m, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, (CD₃)₂CO) δ -108,0; EM 465,1 *m/z* (AP⁺), 463,1 *m/z* (AP⁻). Anal. calc. para C₁₆H₁₅ClFIN₂O₃: C, 41,36; H, 3,25; N, 6,03; F, 4,09; Cl, 7,63; I, 27,31; encontrado: C, 41,41; H, 3,13; N, 5,84; F, 4,10; Cl, 7,62; I, 27,41.

Ejemplo de referencia 31

5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida

p.f.: 120-121 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,47 (d, 1H, *J* = 8,1), 6,67 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H), 3,89 (s a, 2H), 3,47 (s a, 2H), 1,73 (m, 2H); EM (IQPA⁺) = 560,8/562,8, Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃BrClF₂IN₂O₃: C 34,22/34,45, H 2,33/2,36, N4,99/4,91, F 6,77/6,72.

Ejemplo de referencia 32

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-propoxi)-benzamida

p.f.: 151,8-152,4 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,56 (1H, d, *J* = 11,0 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 6,62-6,68 (1H, m), 4,46 (1H, s a), 3,83 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,46 (2H, t, *J* = 4,6 Hz), 1,67-1,70 (2H, m). Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄F₃IN₂O₃: C, 41,22/41,27; H, 3,03/2,87; N, 6,01/5,92; F, 12,23/11,97; I, 27,22/27,44.

35 Ejemplo de referencia 33

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(4'-hidroxi-butoxi)-benzamida

p.f.: 131,4-131,9 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (1H; s), 8,68 (1H, s), 7,54 (1H, d, *J* = 11,0 Hz), 7,20-7,36 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 6,60-6,66 (1H, m), 4,38 (1H, s a), 3,74 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,36 (2H, t, *J* = 4,2 Hz), 1,41-1,55 (4H, m). Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₆F₃IN₂O₃: C, 42,52/42,91; H, 3,36/3,27; N, 5,83/5,58; F, 11,87/11,61; I 26,43/26,67.

Ejemplo 34

5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-2,3-dihidroxi-propoxi-3,4-difluoro-benzamida

Etapa A: A una solución en agitación de pentafluorofeniléster de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico (5,80 g, 9,51 mmol) en tetrahidrofurano recién destilado (40 ml), se añadió *O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (1,54 g, 10,5 mmol) y diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,5 mmol). Tras 20 horas, se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y dos veces con solución saturada de salmuera. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cristalización en acetato de etilo/hexanos proporcionando 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida en forma de un sólido blanco (3,7 g, 67,9 %): RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 9,82 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,40-7,43 (m,

1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,97-4,20 (m, 3H), 3,77 (t, 1H, $J = 8,0$), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 573,0/575,0.

5 Etapa B: A una solución en agitación de 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (3,7 g, 6,45 mmol) en metanol (20 ml) y agua (2 ml), se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,12 g, 0,65 mmol). Tras 20 horas, se concentró la reacción al vacío. El residuo proporcionado se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó dos veces la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con solución saturada de salmuera. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cristalización con metanol/agua y los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40 °C, proporcionando 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida: p.f.: = 152-154 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 6,8$), 7,47 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,68 (t, 1H, $J = 6,6$), 4,83 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,30 (2H, parcialmente oculto por HDO); EM (IQPA⁺) = 533,0/535,0; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃Cl₂F₂N₂O₄: C, 36,05/36,23; H, 2,46/2,40; N, 5,25/5,03; F, 7,13/7,14.

Los Ejemplos de referencia 35-37 se prepararon mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 34.

15 Ejemplo de referencia 35

5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida

20 p.f.: = 67-69 °C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J = 6,3$), 7,38 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,44 (dd, 1H, $J = 8,3$; 4,9), 3,94-3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,74 (A de abx, 1H, $J = 11,7$; 3,9), 3,61 (B de abx, 1H, $J = 11,5$; 4,9), 2,30 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 513,0/515,0, Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₆ClF₂IN₂O₄: C, 39,83/39,90; H, 3,15/3,23; N, 5,46/5,03; F, 7,41/7,20.

Ejemplo de referencia 36

5-Cloro-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4'-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida

25 p.f. = 135-138 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 7,1$), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,53 (dd, 1H, $J = 8,3$; 5,4), 4,51-4,52 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,53 (s a, 1H), 3,23-3,28 (cm, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,73-1,77 (cm; 1H), 1,45-1,48 (cm, 1H); EM (IQPA⁺) = 527,0, Anal. calc./encontrado para C₁₈H₁₈ClF₂IN₂O₄: C, 41,05/41,12; H, 3,44/3,41; N, 5,32/5,13; F, 7,21/6,83.

Ejemplo de referencia 37

5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-benzamida

30 p.f. = 146-148 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 7,1$), 7,47 (d, 1H, $J = 8,8$), 6,67 (dd, 1H, $J = 8,3$; 6,3), 4,54-4,50 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, $J = 6,3$), 3,54 (t, 1H, $J = 4,2$), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,76 (cm, 1H), 1,52-1,47 (cm; 1H); EM (IQPA⁺) = 547,0/549,0, Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₅Cl₂F₂IN₂O₄: C, 37,32/37,26; H, 2,76/2,62; N, 5,12/4,99; F, 6,94/7,07.

Ejemplo de referencia 38

N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

35 A una solución en agitación de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (4,52 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano recién destilado (20 ml) a -15 °C, se añadió cloruro difenilfosfínico (2,85 ml, 14,95 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 minutos a -15 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (1,26 ml, 11,5 mmol) y se siguió agitando durante 90 minutos a -15 °C. A continuación, se cargó la reacción con *O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (2,03 g, 13,8 mmol) y se dejó agitar a -15 °C durante 30 minutos. Se añadió *N*-metilmorfolina (1,9 ml, 17,25 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Tras 17 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se dividió dos veces con solución saturada de NaHCO₃, luego dos veces con agua y dos veces con solución saturada de salmuera. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo proporcionado se purificó mediante cromatografía en columna de sílice en hexanos/acetato de etilo 3:1. Se recogieron las fracciones correspondientes, se secaron al vacío y se cristalizaron en acetato de etilo/hexanos, proporcionándose *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (4,12 g, 68,6 %) en forma de un sólido de color marrón claro: p.f.: = 114-114 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, $J = 16,9$; 9,3), 6,60-6,65 (m, 1H), 4,22 (t, 1H; $J = 6,1$), 3,96 (t, 1H; $J = 8,3$), 3,76-3,77 (m, 2H), 3,63 (t, 1H, $J = 4,9$), 1,26 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 522,9; Anal. calcd/encontrado para C₁₉H₁₈F₃IN₂O₄: C, 43,70/43,88; H, 3,47/3,43; N, 5,36/5,20; F, 10,91/10,87.

Ejemplo 39*N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma II del Compuesto A)

- A una solución en agitación de *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (3,03 g, 5,81 mmol) en metanol (30 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,11 g, 0,581 mmol). Tras 18 horas, se añadieron otros 0,11 g del ácido *p*-toluenosulfónico añadido y 2 ml de agua. Tras otras 24 horas más, se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con solución saturada de salmuera. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido de color marrón claro, que se cristalizó en acetato de etilo/hexanos, proporcionando *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido blanco. p.f.: 135,5-137,3 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, *J* = 10,9; 1,5), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, *J* = 16,8; 9,0), 6,61-6,66 (cm, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,84-3,85 (m, 1H), 3,71-3,64 (cm, 2H), 3,33 (2H, parcialmente oculto por HDO); EM (IQPA⁺) = 483,0; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄F₃IN₂O₄: C, 39,85/40,12; H, 2,93/2,84; N, 5,81/5,65; F, 11,82/11,47.
- Como alternativa, se suspendió el sólido blanco en bruto de *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en heptano - CH₂Cl₂ (1:1). La proporción fue de 6 ml del disolvente por gramo del sólido. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró el sólido y se secó en un horno de vacío (2,66 kPa), 45 °C durante 18 h, dando cristales de color blanco; p.f.: 131-132 °C.

Ejemplo 39 A20 *N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma I del Compuesto A)

- A una solución en agitación de *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (0,907 g, 1,74 mmol) en metanol (10 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,032 g, 0,17 mmol). Tras agitar durante 18 horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se dividió el residuo proporcionado entre acetato de etilo y agua. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con agua y una vez con solución saturada de salmuera. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido de color marrón claro, que se disolvió en etanol y se hizo precipitar con agua, proporcionando *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido blanco (0,387 g). p.f.: 83-85 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 11,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, *J* = 11,0); 7,33-7,39 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, *J* = 16,6; 9,0), 6,62-6,68 (cm, 1H), 4,82 (d, 1H, *J* = 4,2), 4,58 (t, 1H, *J* = 5,5), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,3 (2H, parcialmente oculto por HDO); EM (IQPA⁺) = 483,0; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄F₃INO₄•0,3 H₂O: C, 39,41/39,02; H, 3,02/2,93; N, 5,75/5,81; F, 11,69/11,68.

- Como alternativa, se disolvió la *N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida sólida en bruto en una cantidad mínima de etanol en ebullición (95 %). Se añadió agua a este disolvente en ebullición hasta que se volvió ligeramente turbio. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y, a continuación, a 0 °C durante 18 h. Se filtró el sólido formado y se secó en un horno de vacío (2,66 kPa), 45 °C durante 18 h, p.f.: 81-84 °C.

- Además, se disolvió la *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida sólida en bruto en una cantidad mínima de acetato de etilo en ebullición, y se añadió heptano a esta solución hasta que se volvió ligeramente turbia. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y, a continuación, a 0 °C durante 18 h. Se filtró el sólido formado y se secó en un horno de vacío (2,66 kPa), 45 °C durante 18 h, p.f.: 86 °C:

Los compuestos de los Ejemplos y los Ejemplos de referencia 40-48 se prepararon mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 38 y el Ejemplo de referencia 39.

Ejemplo 4045 5-Bromo-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

p.f.: 172-174 °C, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 6,8), 7,56 (d, 1H, *J* = 10,7), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,3), 6,73 (cm, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,58-4,57 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,30 (2H, parcialmente bajo HDO); EM (IQPA⁺) = 561,0. Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃BrF₃IN₂O₄: C, 34,25/34,27; H, 2,34/2,22; N, 4,99/4,75.

50 **Ejemplo 41**5-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

p.f.: 152-155 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,72 (cm, 1H), 4,81 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz), 4,58 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33

(2H, parcialmente bajo HDO); EM (IQPA⁺) = 517,0, Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃ClF₃IN₂O₄: C 37,20/36,88, H 2,54/2,43, N 5,42/5,14, F 11,03/11,70.

Ejemplo de referencia 42

N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-4-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

- 5 p.f.: = 173-175 °C RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 10,3), 7,58 (t, 1H, J = 7,8), 7,49 (d, 1H, J = 8,5), 7,27 (t, 1H, J = 8,5), 6,82 (d, 1H, J = 11,5), 6,69 (t, 1H, J = 7,8), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,4 (2H, bajo HDO); EM (IQPA⁺) = 465,0.

Ejemplo 43

N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4,5-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

- 10 p.f.: = 157-160 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,29 (d, 1H) J = 8,3), 6,58-6,55 (m, 1H), 4,80 (d, 1H, J = 3,0), 4,57 (t, 1H, J = 5,9), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,30 (2H, bajo HDO); EM (IQPA⁺) = 500,9, Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃F₄IN₂O₄: C, 38,42/38,48; H, 2,62/2,54; N, 5,60/5,55; F, 15,19/14,96.

Ejemplo de referencia 44

- 15 2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida

Preparada de la manera de la N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Ejemplo 39): p.f.: 110-117 °C (desc). Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄BrF₃BrN₂O₄: C, 44,16/43,86; H, 3,24/2,97; N, 6,44/6,13; F, 13,10/12,76; Br, 18,36/18,64.

Ejemplo de referencia 45

- 20 2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida

p.f.: 114,0-114,9 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (1H, s), 8,74 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 2,3 Hz), 7,36 (1H, m), 7,07-7,20 (2H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 4,59 (1H, s a), 3,84-3,87 (1H, m), 3,65-3,72 (2H, m), 3,20-3,40 (2H, m). Anal. Calc./Encontrado para C₁₆H₁₄F₃ClN₂O₄: C, 49,18/49,09; H, 3,61/3,56; N, 7,07/7,03; F, 14,59/14,45; Cl, 9,07/9,16.

- 25 **Ejemplo de referencia 46**

N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

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

Ejemplo de referencia 47

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-benzamida

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

Ejemplo de referencia 48

5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-benzamida

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

Ejemplo 49

N-[(R)-2,3-Dihidroxi-propoxil]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma I del Compuesto B)

- 45 Etapa A: A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (39,3 g, 100,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (500 ml, 0,2 M), en atmósfera de nitrógeno, se añadió (R)-O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (14,7 g, 100,0 mmol), seguida de N-metilmorfolina (27,5 ml, 0,25 mol). Se enfrió la solución de color naranja con un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro difenilfosfínico (22,9 ml, 0,12 mol) gota a gota. Se

formó algo de sólido. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua para inactivar la reacción y se evaporó el tetrahidrofurano al vacío. Se disolvió el aceite restante en acetato de etilo (500 ml), se lavó con una mezcla de solución saturada de salmuera y solución saturada de bicarbonato de sodio (1:1) dos veces. Se eliminó el acetato de etilo y el sólido oleoso en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano-acetona/2:1), dando *N*-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido blanquecino tras secar en un horno de vacío a 40 °C durante 20 h: 41,7 g (79,8 %), p.f.: 124-125 °C. Se combinaron las fracciones impuras y se purificaron mediante una segunda cromatografía en columna mediante las mismas condiciones, dando un segundo lote de 6,4 g (12,3 %), p.f.: 124-125 °C, rendimiento total: 48,1 g (92,1 %). RMN de ¹H (d⁶-DMSO): δ 11,9 (s a, 1H), 8,7 (s a, 1H), 7,6 (d, 1H, *J* = 10,99 Hz), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (t, 1H, *J*₁ = 8,3 Hz, *J*₂ = 6,8 Hz), 3,8 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (s, 3H); ¹⁹F NMR (d⁶-DMSO): δ -128,0, -133,1, -144,3; EM: 523 (M⁺+1).

Etapa B: se suspendió *N*-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (22,3 g, 42,7 mmol) en metanol (223 ml, 10 ml/g), y se añadió una solución de pTsOHH₂O (4,1 g, 21,35 mmol) en agua (22,3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo durante el que se disolvieron todos los sólidos, dando una solución transparente incolora. Se concentró y se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con bicarbonato de sodio, y se secó sobre MgSO₄. Tras la filtración, el filtrado se concentró y coevaporó con heptano, dando un sólido espumoso. Se añadió hexano-CH₂Cl₂ (1:1, 1 00 ml) a este sólido y se agitó la mezcla durante 30 min. Se formó un sólido de color blanco, que se filtró y se lavó con hexano. Se recristalizó el sólido en hexano-AcOEt, dando *N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en forma de cristales de color blanco, 13,57 g (65,9 %), tras secar a 60 °C en un horno de vacío durante 3 días. Se obtuvo una segunda cosecha de 5,05 g del licor madre tras la recristalización en el mismo sistema de disolventes. El rendimiento total fue de 18,62 g (90,4 %): p.f.: 89-90 °C (Forma II del Compuesto B). Se trituraron los cristales combinados con un juego de mortero y mano de mortero hasta obtenerse un polvo fino, y se secaron a 60 °C en un horno de vacío durante 3 días: p.f.: 117-118 °C (Forma I del Compuesto B); [α]_D²⁰ = -2,05° (c = 1,12, metanol); Análisis calc. para: C₁₆H₁₄F₃I₁N₂O₄: C, 39,85; H, 2,93; N, 5,81; F, 11,82, I, 26,32; encontrado: C, 39,95; H, 2,76; N, 5,72; F, 11,71; I, 26,53, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, *J* = 10,9; 1,5), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, *J* = 16,8; 9,0), 6,61-6,66 (cm, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,84-3,85 (m, 1H), 3,71-3,64 (cm, 2H), 3,33 (2H, parcialmente oculto por HDO).

Ejemplo 49A

30 *N*-[(*R*)-2,3-Dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma II del Compuesto B)

Etapa A: A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (2,25 g, 5,10 mmol) en tetrahidrofurano seco en atmósfera de nitrógeno a -15 °C, se añadió cloruro difenilfosfínico (1,26 ml, 6,63 mol) en gotas. Tras agitar durante 20 min., se añadió *N*-metil-morfolina (0,70 ml, 6,375 mmol) y se agitó la reacción durante 20 min más. Se añadió (*R*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (0,748 g, 5,1 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora, momento en el que se añadió *N*-metilmorfolina (0,7 ml, 6,37 mmol). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se concentró la reacción al vacío y luego se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ (x 2), salmuera (x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto sobre SiO₂ usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente, proporcionando 1,82 g (68 %) de un sólido color rojo parduzco.

Etapa B: se suspendió *N*-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (0,210 g, 0,40 mmol) en metanol/H₂O (10:1), y se añadió pTsOHH₂O (0,008 g, 0,04 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo durante el que se disolvieron los sólidos, dando una solución transparente incolora. Se diluyó la solución con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con bicarbonato de sodio (x 2), salmuera (x 1) y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se recristalizó en EtOAc y heptano. Se lavó este sólido con heptano-CH₂Cl₂ (1:1) y se secó al vacío a 60 °C, dando *N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido de color blanco, (0,136 g, 70 %). El producto se encoge a 90,8 °C, se funde a 115-117 °C. El análisis muestra C 40,92, H 3,16, N 5,41, F 11,30, I 23,92 (EtOAc al 6,75 %, heptano al 0,96 %).

Ejemplo 50

50 *N*-[(*S*)-2,3-Dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma I del Compuesto C)

Se preparó a partir de (*S*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito anteriormente para la *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida: p.f.: 116-118 °C (Forma II del Compuesto C); y p.f.: 116-118 °C (Forma I del Compuesto C); [α]_D²⁰ = +1,77° (c = 1,13, metanol). Análisis calc. para: C₁₆H₁₄F₃I₁N₂O₄: C, 39,85; H, 2,93; N, 5,81; F, 11,82, I, 26,32; encontrado: C, 40,01; H, 2,73; N, 5,84; F, 11,45; I, 26,42.

Ejemplo 50A*N*-[(*S*)-2,3-Dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Forma II del Compuesto C)

Se preparó a partir de (*S*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento alternativo descrito anteriormente para la *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida: p.f.: 118-119 °C.

Ejemplo 515-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-benzamida

Se preparó a partir de (*R*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico mediante el procedimiento descrito para la *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida: p.f.: 155-156 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -5,1° (c = 3,5 mg/ml, etanol); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,83 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,30 (2H, parcialmente oculto por HDO); EM (IQPA⁺) = 533,0/535,0; Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃Cl₂F₂IN₂O₄: C, 36,05/36,04; H, 2,46/2,25; N, 5,25/5,10; F, 7,13/7,18; Cl, 13,30/13,50; I, 23,80/24,02.

Ejemplo 525-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamin)-*N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-benzamida

Etapa A: se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca y 1 l de capacidad dotado de un agitador magnético con una solución de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico (59,6 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). Se enfrió la solución hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. A esta solución, se añadió diisopropilamina (34,8 g, 270 mmol), (*S*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (29,7 g, 202 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30,93 g, 202 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (89,32 g, 202 mmol). Tras 30 minutos, se retiró el baño de refrigeración, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente al vacío, y se disolvió el residuo en dietiléter. Se lavó la solución orgánica con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (3 x 500 ml) y salmuera, y se secó (MgSO₄). Se concentró la solución, proporcionando 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[(*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3,4-difluoro-benzamida (69,9 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

Etapa B: se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca y 3 l de capacidad dotado de un agitador magnético con una solución de 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[(*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-3,4-difluoro-benzamida (69,9 g, 122 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 l). Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (500 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 800 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y salmuera (500 ml), y se secaron (MgSO₄). Se recristalizó el sólido de color amarillo pálido en bruto en acetato de etilo/hexano y se secó hasta 70 °C en un horno de vacío, proporcionando 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-benzamida (35 g, 54 %) en forma de cristales de color amarillo pálido: p.f.: 153-154 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +3,36° (c = 1,04, metanol); RMN de ¹H (d⁶-DMSO) δ 12,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 3H); RMN de ¹⁹F (d⁶-DMSO) δ -133,21 (s, 1F), -137,18 (s, 1F); EM (m/z): 534 (68), 532 (100), 483 (20), 481 (28), 440 (51). Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃Cl₂F₂IN₂O₄: C, 36,05/36,36; H, 2,46/2,38; N, 5,25/5,30; F, 7,13/7,15; Cl, 13,30/13,76; I, 23,80/23,83.

Ejemplo 535-Cloro-*N*-[(2*R*),3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

Se preparó a partir de (*R*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y ácido 5-dicloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito anteriormente para la *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida: p.f.: 142-143 °C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (cm, 1H), 4,81 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 4,58 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33 (2H, parcialmente bajo HDO).

Ejemplo 545-Cloro-*N*-[(2*S*),3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida

Se preparó a partir de (*S*)-*O*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina y ácido 5-dicloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito anteriormente para la *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida: p.f.: 157-158 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +5,29° (c = 1,02, metanol); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (cm,

1H), 4,81 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 4,58 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,33 (2H, parcialmente bajo H₂O). Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₃ClF₃IN₂O₄: C, 37,20/37,47; H, 2,54/2,57; N 5,42/5,32; F, 11,03/11,09; Cl, 6,86/6,87; I, 24,56/24,80.

Ejemplo de referencia 55

5 2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida

Preparado de la manera de la N-[2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (Ejemplo 39) con la siguiente excepción: los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, proporcionando una espuma blanca. Esta se calentó hasta 100 °C al vacío (0,5 mm) durante 1 h, proporcionando a vidrio: p.f.: 52 °C (encogido), 70 °C fundido; $[\alpha] = -4,4^\circ$ (c = 6,8, etanol); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 [cm, 1H]; 7,29 [dd, $J = 11,0; 2,2$ Hz, 1H]; 7,16 [d, $J = 8,5$ Hz, 1H]; 6,98 [dd, $J = 16,4; 9$ Hz, 1H]; 6,73 [cm, 1H]; 3,94 [cm, 1H]; 3,83 [m, 2H]; 3,55 [m, 2H]. Anal. calc./encontrado para C₁₆H₁₄BrF₃BrN₂O₄: C, 44,16/43,77; H, 3,24/3,36; N, 6,44/6,09; F, 13,10/12,64; Br, 18,36/18,24.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 56-61 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 1.

15 Ejemplo de referencia 56

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-viniloxi-etoxi)-benzamida

Rendimiento: 55 %; p.f.: 141:5-143,0 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 9,0; 8,8; 7,8$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,6; 6,4$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 14,2; 6,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,87 (s a, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132,4, -141,4; EM (IQPA⁺) = 495,1; EM (IQPA⁻) = 493,0, Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₄ClF₂N₂O₃ con 0,08 mol de C₆H₁₄ residual: C, 41,86/41,90; H, 3,04/2,91; N, 5,59/5,72.

Ejemplo de referencia 57

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro-N-(2-viniloxi-etoxi)-benzamida

Rendimiento: 25 %; p.f.: 115-116 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,59 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,6; 1,7$ Hz), 6,54 (m, 1H), 6,47 (dd 1H, $J = 14,2; 6,6$ Hz), 4,15 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz), 4,02 (s, 2H), 3,96 (dd, 1H, $J = 6,9; 1,7$ Hz), 3,83 (s, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -137,08 (d, 1F, $J = 20,2$ Hz), -140,97 (s, 1F), -154,65 (s, 1F); EM (IQPA⁺) 513,0 (M+1, 100); EM (IQPA⁻) 511,0 (M-1, 65), 424,9 (100); IR (KBr) 1647 (tramo C=O), 1621, 1488 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₃ClF₃IN₂O₃: C, 39,83/40,04; H, 2,56/2,54; N, 5,46/5,32.

30 Ejemplo de referencia 58

4-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-viniloxi-etiloxi)-benzamida

Rendimiento: 44 %; p.f.: 103,5-104 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, $J = 10,5; 2,0$ Hz), 7,60 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,70 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H, $J = 14,4; 6,8$ Hz); 4,20 (dd, 1H, $J = 14,4; 2,0$ Hz), 4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, 1H, $J = 6,8; 1,7$ Hz), 3,90 (m, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -106,73 (s, 1F), -124,58 (s, 1F); EM (IQPA⁺) 461,0 (M+1, 100); EM (IQPA⁻) 459,0 (M-1, 100); IR (KBr) 1641 (tramo C=O), 1.602 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₄F₂IN₂O₃: C, 44,37/44,42; H, 3,29/3,28; N, 6,09/5,89.

Ejemplo de referencia 59

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-viniloxi-etoxi)-benzamida

RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, $J = 11,0; 1,7$ Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 14,2; 6,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 14,2; 1,5$ Hz, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,97 (dd, $J = 6,7; 1,8$ Hz, 1H), 3,84 (s a, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -128,1 (s, 1F), -133,1 (s, 1F), -1443 (d, 17,7 Hz, 1F). Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₄F₃IN₂O₃: C, 42,70/42,30; H, 2,95/2,92; N, 5,86/5,52.

Ejemplo de referencia 60

45 5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-viniloxi-etoxi)-benzamida

Rendimiento: 34 %; p.f.: 119-120 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,71 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H, $J = 14,4; 6,8$ Hz), 4,17 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz), 3,98 (m, 3H), 3,84 (m, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -127,60 (s, 1F), -134,09 (d, 1F, $J = 15,2$ Hz), -140,45 (d, 1F, $J = 17,7$ Hz); EM (IQPA⁻) 5.110 (M-1, 100); IR (KBr) 1.646 (tramo C=O), 1.608 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₃ClF₃IN₂O₃, C, 39,83/39,78, H, 2,56/2,57; N, 5,46/5,36.

Ejemplo de referencia 615-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-viniloxi-etoxi)-benzamida

Rendimiento: 39 %; p.f.: 128-130 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 10,7; 1,7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H; J = 14,4; 6,6 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,98 (m, 3H), 3,83 (s, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -126,37 (s, 1F), -127,54 (s, 1F), -140,31 (d, 1F, J = 17,7 Hz); EM (IQPA⁺) 558,9 (100), 556,9 (M+1, 98); EM (IQPA⁺) 556,9 (31), 554,9 (M-1, 32), 468,9 (100); IR (KBr) 1644 (tramo C=O), 1.607, 1.515, 1.490 cm⁻¹. Anal. calc./encontrado para C₇H₁₃BrF₃IN₂O₃: C, 36,65/36,71; H, 2,35/2,23; N, 5,03/4,97.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 62-64 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 12.

Ejemplo de referencia 625-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida

p.f.: 179-181 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,8), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,5), 6,59 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J = 6,4), 3,20 (d, 2H, J = 5,9), 1,09 (s, 6H); EM (IQPA⁺) = 574,9/576,9. Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₅BrClF₂IN₂O₃: C 35,48/35,56, H 2,63/2,53, N 4,87/4,71, F 6,60/6,68.

Ejemplo de referencia 633,4-Difluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-2-(4-yodo-metilfenilamino)-benzamida

p.f.: 175-176 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,3), 7,32 (c, 1H, J = 16,4; 8,8), 6,38 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,15 (d, 2H, J = 4,9), 2,17 (s, 3H), 1,08 (s, 6H); EM (IQPA⁺) = 477,0, Anal. calc./encontrado para C₁₈H₁₉F₂IN₂O₃ (0,05 eq CH₂Cl₂): C, 45,12/44,73, H, 4,01/3,96, N, 5,83/5,54, F, 7,91/7,71.

Ejemplo de referencia 642-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida

Rendimiento: 17 %; p.f.: 140-153 °C; RMN de ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,5; 2,0 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,57 (m, 1H); 4,58 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,12 (s, 6H); RMN de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) δ -132,53 (s, 1F), -141,45 (d, 1F); EM (IQPA⁺) 496,9 (M+1, 100); M (IQPA⁺) 495,0 (M-1, 48), 406,9 (100); IR (KBr) 1637 cm⁻¹ (tramo C=O). Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₆ClF₂IN₂O₃ con 0,03 mol de acetona residual: C, 41,18/41,57; H, 3,27/3,14; N, 5,62/5,31.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 65-76 se prepararon mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 38.

Ejemplo de referencia 653,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-benzamida

p.f.: 182-183 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 11,0), 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1), 7,24 (dd, 1H, J = 16,9; 9,5), 6,59-6,56 (m, 1H), 4,58, (m, 1H), 3,16 (d, 2H, J = 6,3), 1,08 (s, 6H); EM (IQPA⁺) = 481,0, Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₆F₃IN₂O₃ (+0,47 C₄H₈O₂): C, 43,47/43,86; H, 3,82/3,40; N, 5,37/5,60.

Ejemplo de referencia 665-cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamida

p.f.: 178-180 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,1), 7,56 (d, 1H; J = 11,0), 7,33 (d, 1H, J = 8,3), 6,69-6,65 (m, 1H), 4,57 (t, 1H; J = 6,1), 3,19 (d, 2H; J = 6,6), 1,10 (s, 6H); EM (IQPA⁺) = 514,9/516,9, Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₅ClF₃IN₂O₃: C, 39,67/39,99; H, 2,94/2,74; N, 5,44/5,31; F, 11,07/11,05.

Ejemplo de referencia 673,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida

p.f.: 156,7-156,9 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (1H; s), 8,70 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 1,9 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 16,7 Hz, 9,4 Hz), 6,62-6,67 (1H, m), 4,57 (1H, s a), 3,58 (2H, s), 1,09

(6H, s). Anal. calc./encontrado para $C_{17}H_{16}F_3IN_2O_3$: C, 42,52/42,48; H, 3,36/3,21; N, 5,83/5,67; F, 11,87/11,51; I, 26,43/26,38.

Ejemplo de referencia 68

3,4-Difluoro-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida

- 5 p.f.: 136,2-136,5 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 16,6$ Hz, 9,3 Hz), 6,45 (1H, dd; $J = 8,4$ Hz, 5,6 Hz), 4,97 (1H, s), 3,69-3,79 (3H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,21 (3H, s), 2,21 (3H). Anal. calc./encontrado para $C_{18}H_{19}F_2IN_2O_4$: C, 43,92/44,14; H, 3,89/3,88; N, 5,69/5,59; F, 7,72/7,79; I, 25,78/25,89.

Ejemplo de referencia 69

- 10 5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida

p.f.: 139,5-140,1 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,50-7,76 (2H, m), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,5 Hz), 6,65-6,69 (1H, m), 4,98 (1H, s), 3,70-3,90 (3H, m), 3,31 (2H, m), 3,22 (3H, s). Anal. calc./encontrado para $C_{17}H_{15}BrClF_2IN_2O_4$: C, 34,52/34,92; H, 2,56/2,54; N, 4,74/4,67; F, 6,42/6,48; I, 21,45/21,12.

Ejemplo de referencia 70

- 15 3,4-Difluoro-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida

p.f.: 165,4-165,6 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,11 (1H; dd, $J = 16,5$ Hz, 9,4 Hz), 6,43 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 5,6 Hz), 4,55 (1H, s a), 3,67 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,17 (3H, s), 0,36 (4H, $J = 4,9$ Hz). Anal. calc./encontrado para $C_{19}H_{19}F_2IN_2O_3$: C, 46,74/46,87; H, 3,92/3,93; N, 5,774/5,99; F, 7,78/7,64; I, 25,99/25,84.

- 20 **Ejemplo de referencia 71**

5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida

- p.f.: 152,6-153,9 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,63-6,67 (1H, m), 4,53 (1H, s a), 3,73 (2H, s), 3,33 (2H, s), 0,36 (4H, $J = 4,9$ Hz). Anal. calc./encontrado para $C_{18}H_{15}BrClF_2IN_2O_3$: C, 36,79/37,21; H, 2,57/2,57; N, 4,77/4,64; F, 6,47/6,58; I, 21,60/21,78.

Ejemplo de referencia 72

3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida

- 30 p.f.: 175,2-175,5 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,47 (1H), 7,40 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,12 (1H, dd, $J = 16,6$ Hz, 9,3 Hz), 6,54 (1H, s a), 6,44 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 5,3 Hz), 4,24 (1H, m), 3,83-3,98 (2H, m), 2,18 (3H, s). Anal. calc./encontrado para $C_{17}H_{14}F_5IN_2O_3$: C, 39,56/39,87; H, 2,73/2,66; N, 5,43/5,30; F, 18,40/18,32; I, 24,58/24,63.

Ejemplo de referencia 73

5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida

- 35 p.f.: 186,9-187,3 °C; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (1H, s), 8,77 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 7,0$ Hz, 1,5 Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,9 Hz), 6,66 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, 5,9 Hz), 6,55 (1H, s a), 4,31 (1H, m), 3,92-4,07 (2H, m). Anal. calc./encontrado para $C_{16}H_{10}BrClF_5IN_2O_3$: C, 31,22/31,52; H, 1,64/1,60; N, 4,55/4,46; F, 15,43/15,39; I, 20,62/20,87.

Ejemplo de referencia 74

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-[trans-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)]-benzamida

- 40 p.f.: 128,5-128,7 °C, RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J = 10,9$ Hz, 1,8 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 16,6$ Hz, 9,3 Hz), 6,60-6,66 (1H; m), 4,43 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,54-3,65 (2H, m), 3,14-3,34 (2H, m), 0,85-0,89 (2H, m), 0,34-0,41 (2H, m). Anal. calc./encontrado para $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$: C, 43,92/44,23; H, 3,28/3,23; N, 5,69/5,54; F, 11,58/11,47; I, 25,78/25,58.

Ejemplo de referencia 755-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-[*trans*-(2-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)]-benzamida

p.f.: 152,5-153,1 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 7:32 (1H; d, *J* = 8,5 Hz), 6,66-6,72 (1H, m), 4,44-4,47 (1H, m), 3,54-3,62 (2H, m), 3,12-3,42 (2H, m), 0,81-0,89 (2H, m), 0,32-0,40 (2H, m). Anal. calc./encontrado para C₁₈H₁₅ClF₃IN₂O₃: C, 41,05/41,00; H, 2,87/2,96; N, 5,31/5,13; F, 10,82/10,48; I, 24,09/24,33.

Ejemplo de referencia 76*N*-(2,3-Dihidroxi-3-metil-butoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-benzamida

p.f.: 180-183 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8:69 (s a, 1H), 7,56 (d, 1H, *J* = 10,7), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 1H *J* = 9,0), 7,20 (dd, 1H, *J* = 16,6; 8,3), 6,65 (m, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,07 (d, 1H, *J* = 9,8), 3,65 (t, 1H, *J* = 9,8), 3,44-3,41 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); EM (IQPA⁺) = 511,1, Anal. calc./encontrado para C₁₈H₁₈F₃IN₂O₄ (+0,22 eq C₄H₈O₂): C, 42,82/43,20; H, 3,76/3,61; N, 5,29/5,15.

Ejemplo de referencia 772-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(2-fenilamino-etoxi)-benzamida

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Ejemplo 1. Un sólido de color blanco: p.f.: 17,8 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,3 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,6 Hz, 1,95 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,47 (m, 4H), 5,58 (t a, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,19 (c, *J* = 5,6 Hz, 2H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -139,77 (s, 1F), -143,39 (d, *J* = 20,2 Hz, 1F).

Ejemplo de referencia 783,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metilamino-etoxi)-benzamida

Etapa A: A una solución de *tert*-butiléster de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico (0,63 g, 3,31 mmol) y diisopropiltilamina (0,6 ml, 3,44 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió pentafluorofeniléster de ácido 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico (1,66 g, 2,99 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con éter (100 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. La elución con diclorometano proporcionó *tert*-butiléster de ácido [2-({1-[3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-fenil]-metanoil}-aminooxi)etil]-metil-carbámico (1,05 g, 62 %) en forma de una espuma de color blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 y 11,80 (s a; 1 H), 8,49 (s a; 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,46 (dd, *J* = 7,8; 5,9 Hz, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,35 (s a, 2H), 2,79 (s a, 3H); 2,21 (s, 3H), 1,36 y 1,33 (s, 9H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132,9, -143,3 (d, *J* = 17,7 Hz); EM (IQPA⁺) = 562,1.

Etapa B: se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml, 39 mmol) a una solución a 0 °C de *tert*-butiléster de ácido [2-({1-[3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanoil}-aminooxi)-etil]-metil-carbámico (0,75 g, 1,3 mmol) en diclorometano (12 ml). Se agitó la solución resultante durante 2,5 h a 0 °C y se diluyó con éter (50 ml). Se añadió agua (20 ml) y, con una agitación vigorosa, se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se agitó la mezcla heterogénea durante 30 min y se recuperó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua-etanol (2:1) y acetona. Se secó el sólido (471 mg) durante una noche al vacío y luego se trituró con metanol caliente y se secó a 70 °C a presión reducida, proporcionando 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-(2-metilamino-etoxi)-benzamida (272 mg) en forma de un polvo de color blanco: p.f.: 183-185 (desc.); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1 H), 7,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,6; 2,0 Hz, 1H), 6,95 (c aparente, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,87 (t a, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -137,7 (d, *J* = 7,6 Hz), -143,3 (d, *J* = 20,2 Hz). Anal. calc./encontrado para C₁₇H₁₈F₂IN₃O₂ + 0,07 C₄H₁₀O: C, 44,50/44,61; H, 4,01/3,97; N, 9,01/8,72.

Ejemplo de referencia 79Sal clorhidrato de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-metilamino-etoxi)-benzamida

Etapa A: se enfrió una solución de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (3,11 g, 7,91 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con un baño a -40 °C y se trató con *N*-metilmorfolina (0,87 ml, 7,9 mmol). Se añadió cloruro difenil-fosfínico (2,00 ml, 10,5 mmol) gota a gota durante 5 min y se agitó la mezcla de reacción durante 90 min, tiempo durante el cual la temperatura del baño de refrigeración ascendió lentamente hasta 0 °C. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción de nuevo hasta -40 °C y se añadió *tert*-butiléster de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico (2,00 g, 10,5 mmol) en forma de una solución en tetrahidrofurano (6 ml). Tras 10 mi más, se añadió *N*-metilmorfolina (1,33 ml, 12,1 mmol). Se dejó ascender la temperatura del baño de refrigeración hasta la temperatura ambiente durante 4 h y se agitó la mezcla de reacción adicionalmente durante una noche. Se diluyó la reacción con acetato de

etilo (40 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 35 %-hexanos proporcionó *terc*-butiléster de ácido [2-({1-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-metanoil)-aminoxi-etil]-metil-carbámico (3,28 g, rendimiento del 73 %) en forma de una espuma blanquecina: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 y 11,75 (s a, 1H total), 8,66 (s a, 1H), 7,54 (dd, $J = 10,9; 1,6$ Hz, 1H), 7,36 (t a, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (d a, $J = 8,8$ Hz), 7,20 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,81 y 2,79 (s a, 3H total), 1,34 y 1,32 (s, 9H total); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,0 (d, $J = 32,9$ Hz), -133,0, -144,2 (d, $J = 17,7$ Hz); EM (IQPA-) = 564,1.

Etapa B: se disolvió *terc*-butiléster de ácido [2-({1-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-metanoil)-aminoxi-etil]-metil-carbámico (3,28 g, 5,80 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno etérea (20 ml, 1,0 M en dietiléter). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 48 h, tiempo durante el que se precipitó un sólido de color blanco. Se añadieron hexanos (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 20 min más. Se filtró la mezcla de reacción, y se separó la costra del filtro con una espátula. Se lavó el sólido con hexanos (50 ml) y éter (20 ml), y se secó al vacío, proporcionando un polvo suelto de color tostado (2,46 g, rendimiento del 85 %). La recrystalización en acetonitrilo proporcionó agujas incoloras. p.f.: 173-176 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DDMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 11,0; 1,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,1, 6,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 7,6; 9,2$ Hz, 1H), 6,64 (td, $J = 8,8; 4,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, 4,9 Hz, 2H), 3,11 (s a, 2 H), 2,56 (t, $J = 4,6$ Hz, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,2 (t, $J = 10,1$ Hz), -132,5 (d, $J = 20,2$ Hz), -144,0 (d, 20,2 Hz) Anal calc./encontrado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$: C, 38:31/38 20; H, 3,21/3,10; N, 8,38/8,34; F, 11,36/11,21; Cl, 7,07/7,05.

Ejemplo de referencia 80

Clorhidrato de 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-benzamida

Etapa A: se añadió dietilazodicarboxilato (3 60 ml, 22,9 mmol) gota a gota durante 30 min a una solución compuesta de *O*-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-hidroxilamina (3,19 g, 22,3 mmol, preparada como en *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4300), trifenilfosfina (6,05 g, 23,1 mmol) y *N*-hidroxifitalimida (3,65 g, 22,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente. Tras 20 h, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en 60 ml de cloroformo caliente. Tras enfriar, se produjo la cristalización de dicarboxilato de dietil-1,2-hidrazina. Se filtró el precipitado, y se concentró el filtrado y se volvió a diluir con éter. Se añadió un solo cristal de óxido trifenilfosfina, iniciándose una precipitación abundante. Se retiró el precipitado resultante mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con hexanos-acetato de etilo (2:1) proporcionó 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (4,05 g, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84-7,73 (m, 4H), 4,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,26 (c, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,33 (s a, 1H); EM (IQPA $^+$) = 289,0.

Etapa B: se añadió diclorometano (5 ml) a 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-isoindol-1,3-diona (0,46 g, 1,6 mmol) y se enfrió la solución resultante hasta 0 °C. Se añadió metilhidrazina (0,086 ml, 1,62 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió éter (20 ml), y se filtró el precipitado y se concentró el filtrado al vacío. Se añadió dimetilformamida (5 ml) y se trató la solución resultante secuencialmente con pentafluorofeniléster de ácido 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzoico (0,847 g, 1,51 mmol) y diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 4) y solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (hexanos-acetato de etilo, 1:1) proporcionó 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-benzamida (0,70 g, rendimiento del 83 %) en forma de una espuma cerosa: RMN de ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 10,98 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 8,6$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,27 (c, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,90 (t a, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, Acetona- d_6) δ -73,1 (t, $J = 10,0$ Hz, 3F), -133,8 (s, 1F), -143,2 (s, 1F); EM (IQPA $^+$) = 530,0.

Etapa C: la sal clorhidrato se preparó mediante el tratamiento de una solución de 3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-*N*-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-benzamida (375 mg, 0,708 mmol) en éter (5 ml) con cloruro de hidrógeno etéreo (2 ml, 1,0 M en éter) y la precipitación mediante la adición de hexanos (50 ml). Se secó el sólido resultante al vacío a 75 °C durante una noche, proporcionando un polvo de color paja: RMN de ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 12,35 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (c aparente, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,4$ Hz, 6,40 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H), 4,17 (c a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H); RMN de ^{19}F (376 MHz, Acetona- d_6) δ -68,39 (s, 3F), -133,07 (s, 1F), -143,20 (s, 1F). Anal calc./encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_2 + 0,86 \text{ HCl}$: C, 38,57/38,77; H, 3,21/3,04; N, 7,49/7,19; Cl, 5,44/5,66.

Ejemplo de referencia 81

2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-*N*-metilbenzamida

Se trató una solución de 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida (0,460 g, 1,02 mmol) en dimetilformamida (10 ml) secuencialmente con carbonato de potasio (0,61 g, 4,4 mmol) y yodometano (0,075 ml,

1,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con un exceso de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un sólido de color blanco (200 mg). Una purificación adicional mediante cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa C-18 (agua al 30 %-acetonitrilo) proporcionó 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-4-fluoro-*N*-(2-hidroxietoxi)-*N*-metil-benzamida (139 mg, rendimiento del 29 %) en forma de una espuma de color blanco: RMN de ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,8; 6,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,5; 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 11,4; 2,3$ Hz, 1H), 6,77 (td, $J = 8,6; 2,5$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 2\text{H}$), 3,85 (m a, OH), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, Acetona- d_6) δ -109,8 (dd, $J = 10,1; 7,6$ Hz); EM (IQPA $^+$) = 465,0.

10 Ejemplo de referencia 82

Etiléster de ácido 2-({1-[3,4,5-trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-fenil]-metanoil}-aminooxi)-acético

A una solución a 0 °C de 3,4,5-trifluoro-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida (0,25 g, 0,536 mmol) en THF (10,72 ml), se añadió trietilamina (0,113 ml, 0,804 mmol). Tras 5 min, se añadió cloruro de acetilo (0,039 ml, 0,536 mmol) a la solución fría, lo que inmediatamente produjo un precipitado. Tras agitar durante 50 min entre 0 y 5 °C, se dividió la mezcla de reacción entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla resultante y se lavó bien la costra del filtro con acetato de etilo. Se concentró el filtrado al vacío, obteniéndose un aceite de color amarillo (0,1755 g). Se cromatografió el aceite en bruto usando un gradiente de hexanos y acetato de etilo. Se combinaron las fracciones y se retiró el disolvente al vacío, obteniéndose un sólido. Se recrystalizó el sólido en una mezcla de hexanos/acetona, proporcionando 0,0221 g (8 %) de un sólido; RMN de ^1H (400 MHz, Acetona- d_6): δ 10,15 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,88 (t, $J = 0,9$ Hz 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,55; 5,86$ Hz, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,19 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,81 (s a, 3H) RMN de ^{19}F (375 MHz, Acetona- d_6) δ -139,52 (t a, 1F), -146,62 (c a, 1F), -153,43 (s a, 1F). Anal. calc./encontrado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{I}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 42,54/40,87; H, 3,17/2,98; N, 5,51/5,17.

25 Ejemplo de referencia 83

[3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-4-hidroxi-isoxazolidin-2-il)-metanona

A una solución en agitación de pentafluorofeniléster de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico (171 mg, 0,306 mmol) y cloruro de 4-hidroxitetrahydroisoxazol-2-ilo (BIONET, 58 mg; 0,46 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se añadió 4-metilmorfolina (0,1 ml, 0,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml). Se lavó la mezcla con agua (3 x 10 ml) y solución saturada de salmuera (10 ml). Se secaron los extractos sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La cromatografía (metanol al 10 %-diclorometano) proporcionó un aceite de color tostado que solidificó tras reposar. La recrystalización en acetona-éter proporcionó [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-4-hidroxi-isoxazolidin-2-il)-metanona (61 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un polvo de color blanco: p.f.: 122-124 °C; RMN de ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 7,97 (s a, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J = 8,6; 1,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,68 (td, $J = 8,8; 5,2$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,71 (d a, $J = 4,2$ Hz, OH), 3,98 (dd, $J = 8,8; 4,2$ Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 11,8; 0,9$ Hz, 1H); RMN de ^{19}F (376 MHz, Acetona- d_6) δ -30,5, -135,4, -144,4, Anal. calc./encontrado $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{I}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 41,40/41,52; H, 2,61/2,53; N, 6,03/6,05.

Ejemplo de referencia 84

5-Bromo-*N*-(2,3-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzamida

Se hidrogenó una solución de 5-bromo-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida (0,240 g, 0,429 mmol) y trietilamina (0,2 g, 1,98 mmol) en tetrahydrofurano (16 ml) sobre níquel de Raney (0,12 g, prelavado con tetrahydrofurano) a 68,95 kPa a temperatura ambiente durante un total de 7 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se dividió el residuo proporcionado entre acetato de etilo y agua. Se lavaron los extractos orgánicos dos veces con agua, dos veces con solución saturada de salmuera, se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se realizó una purificación por HPLC usando una columna YMC de 30 x 100 mm 5u (C18) en acetonitrilo al 0-100 % (*n*-propanol al 3,0 %)/agua al 100-0 % (*n*-propanol al 3,0 %) a 30 ml/min. Se recogieron las fracciones deseadas, se concentraron y se secaron en un horno de vacío durante una noche a 50 °C, proporcionando 5-bromo-*N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido blanco (0,054 g, 30 %): p.f.: 143,5-144,5 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,17 (t, 1H, $1=9,8$ Hz), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,3, (2H, bajo H $_2\text{O}$); EM (IQPA $^+$) = 435,0/437,0.

Ejemplo de referencia 85*N*-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)benzamida

Se hidrogenó una solución de *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-benzamida (0,260 g, 0,539 mmol) y trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) sobre níquel de Raney (0,2 g en húmedo) a 344,74 kPa a temperatura ambiente durante 20 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se dividió el residuo proporcionado entre acetato de etilo y agua. Se lavaron los extractos orgánicos dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con agua, se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se realizó una purificación por HPLC usando una columna YMC de 30 x 100 mm 5u (C18) en acetonitrilo al 0-100 % (*n*-propanol al 3,0 %)/agua al 100-0 % (*n*-propanol al 3,0 %) a 30 ml/min. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron. Se extrajo el residuo proporcionado con acetato de etilo/agua. Se lavaron las capas orgánicas con solución saturada de NaCl, se recogieron y se secaron al vacío, proporcionando *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (0,061g, 31 %): p.f.: = 113-115 °C; RMN de H^1 (400 MHz; DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,84-6,93 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,57-4,58 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,3 (2H, bajo HDO); EM (IQPA $^+$) = 357,1; Anal. calcd./encontrado para $C_{16}H_{15}F_3N_2O_4$: C, 53,94/53,97; H, 4,24/4,37; N, 7,86/7,83.

Ejemplo y Ejemplos de referencia 86-97

Los Ejemplos y Ejemplos de referencia 86 a 97 se prepararon utilizando los procedimientos sintéticos combinatorios, como se detalla a continuación, mediante la combinación de la respectiva alcoxiamina y el pentafluorofeniléster, preparados como se ha descrito anteriormente.

Procedimiento general:

Etapa A: se cargó una serie de viales de 3,54 cm³ con la diarilamina de pentafluorofeniléster apropiada (0,12 mmol) en forma de sólido y se diluyó con 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Usando un dispensador industrial, se cargó cada reacción con 0,2 gramos de resina de morfina soportada en polímero (disponible en el mercado en Novabiochem o preparada mediante el procedimiento de Booth y Hodges: *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4842). Se prepararon soluciones de los acetónidos de hidroxilamina en *N,N*-dimetilformamida (0,8 M, 1,6 ml) y se dispensaron (0,1 mmol, 0,2 ml) en el correspondiente vial de reacción. Se cerraron herméticamente las reacciones con tapones revestidos de teflón y se dejaron agitar en un agitador orbital durante 5 días a temperatura ambiente. Se cargaron las 14 reacciones con 0,2 gramos de tris(2-aminoetil)amina soportada en polímero [Novabiochem; véase también: Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4842], 0,1 gramos de metilisocianato soportado en polímero [Novabiochem; véase también: Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4842] y 1 ml de diclorometano. Se volvieron a cerrar herméticamente los recipientes de reacción y se dejaron agitar durante 6 horas más a temperatura ambiente. Se filtraron las reacciones a través de un filtro Specdisk 3A y se lavaron con 6 ml de una solución de metanol al 10 %/diclorometano y se concentró a través de una corriente de nitrógeno.

Etapa B: se cargaron las acetónido-benzamidas resultantes con 2 ml de metanol, 0,05 ml de agua desionizada, aproximadamente 2 miligramos de ácido *p*-toluenosulfónico y 0,1 gramos de resina de glicerol. Se cerraron herméticamente las reacciones con tapones revestidos de teflón y se dejaron agitar durante 17 horas. Se filtraron las reacciones a través de un filtro Specdisk 3A y se lavaron con 6 ml de metanol al 50 % en diclorometano, y se concentraron a través de una corriente de nitrógeno. La purificación de todas las muestras se realizó usando una columna Combi-Flash SQ1600 eluyendo con acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %). Se realizó una CL/EM usando una columna CPI 120SE C18 (4,6 x 50 μ m), eluyendo con acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta descubierta
86	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida	$C_{16}H_{14}ClF_2IN_2O_4$	499 (IQPA $^+$)
87	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4,5-trifluoro-benzamida	$C_{16}H_{13}ClF_3IN_2O_4$	517 (IQPA $^+$)
88	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-benzamida	$C_{16}H_{13}BrClF_2IN_2O_4$	577/579 (IQPA $^+$)
89	<i>N</i> -(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	$C_{17}H_{17}F_2IN_2O_4$	479 (IQPA $^+$)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta descubierta
90	<i>N</i> -(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,4,5-trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₄	495 (IQPA ⁺)
91	5-Bromo- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₂ IN ₂ O ₄	557/559 (IQPA ⁺)
92	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)- <i>N</i> -(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ IN ₂ O ₄	513 (IQPA ⁺)
93	2-(2-Cloro-yodofenilamino)- <i>N</i> -(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4,5-trifluoro-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ IN ₂ O ₄	531 (IQPA ⁺)
94	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)- <i>N</i> -(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ BrClF ₂ IN ₂ O ₄	591/593 (IQPA ⁺)
95	<i>N</i> -(3,4-Dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ IN ₂ O ₄	493 (IQPA ⁺)
96	<i>N</i> -(3,4-Dihidroxi-butoxi)-3,4,5-trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ IN ₂ O ₄	511 (IQPA ⁺)
97	5-Bromo- <i>N</i> -(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ BrF ₂ IN ₂ O ₄	571/573 (IQPA ⁺)

Ejemplos de referencia 98-235

Los Ejemplos de referencia 98-235 se prepararon utilizando los procedimientos sintéticos combinatorios, como se detalla a continuación, mediante la combinación de la respectiva alcoxiamina y el pentafluorofeniléster, preparados como se ha descrito anteriormente. Procedimiento general: se cargaron viales de 3,54 cm³ con 100-110 mg de morfolina soportada en polímero (3,55 mmol N/g) empleando un dispensador industrial. [la resina de morfolinometilo soportada en polímero se encuentra disponible en el mercado (Novabiochem) o también se puede preparar mediante el procedimiento de Booth y Hodges: *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842]. Se trataron los viales apropiados secuencialmente con una solución madre 0,08 M de la alcoxiamina en DMF (0,6 ml, 0,048 mmol) y una solución madre 0,12 M del pentafluorofeniléster en DMF (0,48 ml, 0,0576 mmol, 1,2 eq). Se cerraron herméticamente los viales con tapones revestidos de teflón y se agitaron en un agitador orbital a temperatura ambiente. Tras 48 h, se trataron las mezclas de reacción con tris(2-aminoetil)amina soportada en polímero (100 mg, 4,28 mmol/g) [Novabiochem; véase también: Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4842] y diclorometano (1,0 ml). Se volvieron a tapar los viales y se agitaron durante 6 horas más. Se retiraron los sólidos mediante filtración a través de un filtro Specdisk 3A y se lavaron con solución de metanol al 10 %/diclorometano (3 x 2 ml). Se concentraron los filtrados bajo una corriente de nitrógeno y se purificaron mediante HPLC usando una columna Combiflash SQ1600, eluyendo con acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %). Se realizó una CL/EM usando una columna CPI 120SE C18 (0,004 6x 0,050 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
98	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxipropoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	561/563 (M+1)
99	2-2-Cloro-4-yodofenilamino)3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ IN ₂ O ₃	483 (M+1)
100	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	481 (M+1)
101	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(3-hidroxipropoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	501 (M+1)
102	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₂ IN ₂ O ₃	541/543 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
103	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxipropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ IN ₂ O ₃	463 (M+1)
104	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ IN ₂ O ₃	496,9 (M+1)
105	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxibutoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ IN ₂ O ₃	514,9 (M+1)
106	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ IN ₂ O ₃	494,9 (M+1)
107	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxibutoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	574,8/576,8 (M+1)
108	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ BrF ₂ INO ₃	554,9/556,9 (M+1)
109	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxibutoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ IN ₂ O ₃	476,9 (M+1)
110	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxibutoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	530,8 (M+1)
111	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ IN ₂ O ₃	510,9 (M+1)
112	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	481,1 (M+1)
113	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ BrF ₃ IN ₂ O ₃	559,0/561,0 (M+1)
114	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ IN ₂ O ₃	515,1 (M+1)
115	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	481,1 (M+1)
116	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ O ₃	407,4 (M+1)
117	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₃	373,5 (M+1)
118	2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-butoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ O ₃	433,3/435,3 (M+1)
119	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ IN ₂ O ₃	496,9 (M+1)
120	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ IN ₂ O ₃	482,9 (M+1)
121	2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	500,9 (M+1)
122	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	480,9 (M+1)
123	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	560,8/562,8 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
124	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₂ IN ₂ O ₃	540,8/542,8 (M+1)
125	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metiletoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₃	375,0 (M+1)
126	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ IN ₂ O ₃	462,9 (M+1)
127	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	516,8 (M+1)
128	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₃	466,9 (M+1)
129	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ BrF ₃ IN ₂ O ₃	545,0/547,0 (M+1)
130	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metiletoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	500,9 (M+1)
131	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₃	466,9 (M+1)
132	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metiletoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₄ N ₂ O ₃	393,4 (M+1)
133	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metiletoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₃	359,4 (M+1)
134	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ IN ₂ O ₃	482,9 (M+1)
135	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-metoxietoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	500,9 (M+1)
136	3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ IN ₂ O ₃	462,9 (M+1)
137	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₂ IN ₂ O ₃	540,8/542,8 (M+1)
138	3,4,5-Trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	480,9 (M+1)
139	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-metoxietoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	560,8/562,8 (M+1)
140	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-metoxietoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	516,8 (M+1)
141	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ IN ₂ O ₃	496,9 (M+1)
142	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-metoxi-etoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	501,1 (M+1)
143	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ IN ₃ O ₄	568,0 (M+1)
144	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₀ BrClF ₂ IN ₃ O ₄	645,9/647,9 (M+1)

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
145	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ IN ₃ O ₄	585,9 (M+1)
146	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ IN ₃ O ₄	566,0 (M+1)
147	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₁ H ₂₃ BrF ₂ IN ₃ O ₄	625,9/627,9 (M+1)
148	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ IN ₃ O ₄	548,0 (M+1)
149	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ F ₂ IN ₃ O ₄	601,9 (M+1)
150	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₁ H ₂₃ ClF ₂ IN ₃ O ₄	582,0 (M+1)
151	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ IN ₃ O ₄	551,9 (M+1)
152	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ IN ₃ O ₄	585,8 (M+1)
153	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ IN ₃ O ₄	551,9 (M+1)
154	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₄	478,4 (M+1)
155	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-benzamida	C ₂₀ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₄	460,0 (M+1)
156	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ IN ₂ O ₃	482,9 (M+1)
157	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	480,9 (M+1)
158	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	560,8/562,8 (M+1)
159	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₂ IN ₂ O ₃	540,8/542,8 (M+1)
160	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	500,8 (M+1)
161	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	516,8 (M+1)
162	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ IN ₂ O ₃	462,9 (M+1)
163	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ IN ₂ O ₃	496,9 (M+1)
164	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₃	466,9 (M+1)
165	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ IN ₂ O ₃	500,8 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
166	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₄ N ₂ O ₃	393,1 (M+1)
167	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₃	359,4 (M+1)
168	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₃	375,1 (M+1)
169	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₃	466,9 (M+1)
170	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ IN ₂ O ₃	514,9 (M+1)
171	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ IN ₂ O ₃	494,9 (M+1)
172	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ BrF ₂ IN ₂ O ₃	554,9/556,9 (M+1)
173	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ BrClF ₂ IN ₂ O ₃	574,8/576,8 (M+1)
174	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ IN ₂ O ₃	477,0 (M+1)
175	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	530,9 (M+1)
176	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ IN ₂ O ₃	510,9 (M+1)
177	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	481,1 (M+1)
178	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ BrF ₃ IN ₂ O ₃	559,0/561,0 (M+1)
179	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ IN ₂ O ₃	515,1 (M+1)
180	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ O ₃	407,4 (M+1)
181	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₃	373,5 (M+1)
182	2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ O ₃	433,3/435,3 (M+1)
183	Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₂ IN ₂ O ₄	575,0 (M+1)
184	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₇ ClF ₃ IN ₂ O ₄	592,9 (M+1)
185	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₃ H ₂₀ F ₃ IN ₂ O ₄	573,0 (M+1)
186	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₇ BrClF ₂ INO ₄	652,8/654,8 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
187	5-Bromo-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₃ H ₂₀ BrF ₂ IN ₂ O ₄	632,9/634,9 (M+1)
188	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)-benzamida	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ IN ₂ O ₄	555,0 (M+1)
189	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxi-propoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₄	608,9 (M+1)
190	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₂₃ H ₂₀ ClF ₂ IN ₂ O ₄	588,9 (M+1)
191	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ IN ₂ O ₄	558,9 (M+1)
192	5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₇ ClF ₃ IN ₂ O ₄	592,8 (M+1)
193	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ IN ₂ O ₄	558,9 (M+1)
194	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₇ ClF ₄ N ₂ O ₄	485,4 (M+1)
195	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₈ F ₄ N ₂ O ₄	451,5 (M+1)
196	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O ₄	467,0 (M+1)
197	3,4-Difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ IN ₂ O ₃	491,0 (M+1)
198	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ IN ₂ O ₃	528,9 (M+1)
199	3,4,5-Trifluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ IN ₂ O ₃	508,9 (M+1)
200	5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ F ₂ IN ₂ O ₃	544,9 (M+1)
201	5-Cloro-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-benzamida	C ₁₉ H ₂₀ CF ₂ IN ₂ O ₃	524,9 (M+1)
202	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ IN ₂ O ₃	495,1 (M+1)
203	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₄ N ₂ O ₃	421,4 (M+1)
204	3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ IN ₂ O ₄	507 (M+1)
205	3,4,5-Trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ IN ₂ O ₄	525 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
206	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₉ H ₂₀ BrF ₂ IN ₂ O ₄	585/587 (M+1)
207	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ IN ₂ O ₄	527 (M+1)
208	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ IN ₂ O ₄	545 (M+1)
209	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-benzamida	C ₁₈ H ₁₇ BrClF ₂ IN ₂ O ₄	605/607 (M+1)
210	3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₀ F ₇ IN ₂ O ₃	539,1 (M+1)
211	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₀ ClF ₇ N ₂ O ₃	447,4 (M+1)
212	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₁ F ₇ N ₂ O ₃	413,4 (M+1)
213	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-benzamida	C ₁₆ H ₁₁ ClF ₆ N ₂ O ₃	429,0 (M+1)
214	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ O ₃	419,4 (M+1)
215	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₃	385,4 (M+1)
216	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₃	401,0 (M+1)
217	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	492,9 (M+1)
218	3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	493,5 (M+1)
219	3,4,5-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₅ F ₄ IN ₂ O ₃	511,1 (M+1)
220	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(1-hidroximetil-ciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₅ BrF ₃ IN ₂ O ₃	571,0/573,0 (M+1)
221	4,5-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ IN ₂ O ₃	493,1 (M+1)
222	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₃	385,4 (M+1)
223	2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ O ₃	445,3/447,3 (M+1)
224	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₃	401,4(M+1)
225	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(1-hidroximetilciclopropilmetoxi)-benzamida	C ₁₈ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ O ₃	419,1 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo y Ejemplo de referencia N°	Compuesto	Fórmula	Masa exacta (IQPA ⁺)
226	2-(2,4-Difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₄	389,4 (M+1)
227	5-Cloro-2-(2,4-difluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ O ₄	423,4 (M+1)
228	2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ O ₄	449,3/451,3 (M+1)
229	2-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-benzamida	C ₁₇ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₄	405,4 (M+1)
230	3,4,5-Trifluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -(2-fenilamino-etoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ IN ₃ O ₂	542,0 (M+1)
231	5-Bromo-3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -(2-fenilamino-etoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₁₉ BrF ₂ IN ₃ O ₂	574,0/576,0 (M+1)
232	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-fenilamino-etoxi)-benzamida	C ₂₁ H ₁₇ ClF ₂ IN ₃ O ₂	544,0 (M+1)
233	2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -(2-fenilaminoetoxi)-benzamida	C ₂₁ H ₁₆ ClF ₃ IN ₃ O ₂	562,0 (M+1)
234	3,4-Difluoro-2-(4-yodo-2-metil-fenilamino)- <i>N</i> -(2-fenilamino-etoxi)-benzamida	C ₂₂ H ₂₀ F ₂ IN ₃ O ₂	524,0 (M+1)
235	5-Bromo-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro- <i>N</i> -(2-fenilaminoetoxi)-benzamida	C ₂₁ H ₁₆ BrClF ₂ IN ₃ O ₂	622,0/624,0 (M+1)

Ejemplo de referencia 2363,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-((*S*)-3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida

5 Etapa A: se disolvió *N*-Boc-*O*-bencil-*L*-serina (8,86 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (94 ml) y se enfrió la solución resultante con un baño de hielo a 0 °C. Se añadió yoduro de metilo (15,0 ml, 241 mmol) en una porción. Tras 5 min, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,6 g, 90 mmol) en tres porciones durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante en atmósfera de nitrógeno durante 76 h mientras se mantenía la temperatura del baño de refrigeración a 0 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo frío (0-5 °C) (150 ml), y se añadió agua (1,5 ml) gota a gota durante 10 min. Se dejó ascender lentamente la temperatura del baño de refrigeración hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta obtenerse un aceite viscoso en un rotavapor sin calentamiento. Se dividió el residuo entre éter (100 ml) y agua (300 ml). Se lavó adicionalmente la capa etérea con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Se acidificaron las porciones acuosas combinadas hasta pH 3, usando ácido cítrico acuoso (2 M) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (2 x 150 ml) y solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un rotavapor (sin calentamiento), proporcionando ácido (*S*)-3-benciloxi-2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico en forma de un aceite incoloro viscoso (8,98 g).

20 Etapa B: se disolvió el ácido preparado en la Etapa A (8,95 g, 28,9 mmol) en metanol (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se enfrió la solución resultante hasta 0 °C. Se añadió trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexano, 26 ml) gota a gota durante 1 h y se agitó la mezcla de reacción resultante durante una hora más a 0 °C. Se añadió una porción adicional de trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexano, 3 ml) y se agitó la reacción durante 30 min más a 0 °C. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, teniendo cuidado de no calentar la solución por encima de 20 °C. Se disolvió el líquido residual en tetrahidrofurano-metanol (3:1, 200 ml) y se enfrió la solución resultante hasta 0 °C. Se añadió una solución de borohidruro de litio (2,0 M en tetrahidrofurano, 20 ml) gota a gota durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción una hora más a 0 °C y 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de solución de borohidruro de litio (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se añadió agua (30 ml) cuidadosamente con agitación vigorosa. Tras generarse gas, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (1 ml) y se prosiguió agitando durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta aproximadamente 1/4 del volumen, y se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y solución saturada de salmuera (50 ml). Se secaron los extractos sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La cromatografía del aceite residual (acetato de etilo al 40 %

en hexanos) sobre gel de sílice proporcionó el producto *terc*-butiléster de ácido ((*R*)-1-benciloximetil-2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (6,02 g, 68 % de *N*-Boc-*O*-bencil-serina) en forma de un aceite incoloro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,28 (m, 5 H), 4,55 (AB cuadruplete, *J* = 8,0 Hz, Δ*v* =16,4 Hz, 2H), 4,13 (s a, 1H), 3,85-3,55 (cm, 4H), 2,86 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); [α]_D = +77 (metanol, c = 1 mg/ml); EM (IQPA⁺) 296,2 (M+1, 10 %), 222,1 (M+1-C₄H₁₀O, 60 %), 196,1 (M+1-C₅H₈O₂, 100 %).

Etapa C, D: de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 74, el *terc*-butiléster de ácido ((*R*)-1-benciloximetil-2-hidroxi-etil)-metil-carbámico se puede convertir en *terc*-butiléster de ácido ((*S*)-2-aminoxi-1-benciloximetil-etil)-metil-carbámico.

Etapa E: el *terc*-butiléster de ácido [(*S*)-1-benciloximetil-2-({1-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-metanoil}-aminoxi)-etil]-metil-carbámico se puede preparar a partir de *terc*-butiléster de ácido ((*S*)-2-aminoxi-1-benciloximetil-etil)-metil-carbámico y ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento del Ejemplo 80, Etapa A.

Etapa F: el tratamiento del producto de la Etapa E con yodotrimetilsilano realizado mediante el tratamiento con ácido clorhídrico acuoso proporcionará 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-((*S*)-3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida, que se puede aislar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo de referencia 237

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(*R*)-3-hidroxi-2-metilaminopropoxi)-benzamida

Etapa A: el tratamiento de *terc*-butiléster de ácido ((*R*)-1-benciloximetil-2-hidroxi-etil)-metil-carbámico con cloruro de *terc*-butildimetilsililo e imidazol en dimetilformamida proporcionará *terc*-butiléster de ácido [(*S*)-1-benciloximetil-2-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)-etil]-metil-carbámico.

Etapa B: la exposición del compuesto preparado en la Etapa A a una atmósfera de hidrógeno presurizada en presencia de paladio activado sobre carbón vegetal proporcionará *terc*-butiléster de ácido [(*S*)-2-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)-1-hidroximetil-etil]-metil-carbámico.

Etapa C, D: el compuesto de la Etapa B se puede convertir en *terc*-butiléster de ácido [(*S*)-1-aminoximetil-2-*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metil-carbámico mediante el procedimiento general de la Preparación 74.

Etapa E: el *terc*-butiléster de ácido [(*S*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-({1-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-metanoil}-aminoximetil)-etil]-metilcarbámico se puede preparar mediante el procedimiento del Ejemplo 80, Etapa A.

Etapa F: el tratamiento del producto de la Etapa E con yodotrimetilsilano seguido del tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionará 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-((*R*)-3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida, que se puede aislar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo de referencia 238

(*S*)- y (*R*)-5-Cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida

La (*S*)- y (*R*)-5-cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida se pueden preparar a partir de ácido 5-cloro-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-yodo-fenilamino)-benzoico por analogía con los Ejemplos 236 y 237 respectivamente.

Ejemplo de referencia 239

(*S*)- y (*R*)-5-Cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida

La (*S*)- y (*R*)-5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-*N*-(3-hidroxi-2-metilamino-propoxi)-benzamida se pueden preparar a partir de ácido 5-cloro-2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-3,4-difluoro-benzoico por analogía con los Ejemplos 236 y 237 respectivamente.

Ejemplo de referencia 240

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-metilamino-propoxi)-benzamida

Etapa A: la *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metil-2,3-epoxipropilamina (disponible mediante el procedimiento de la bibliografía: Edwards, M. L.; Snyder, R. D.; Stemerick, D. M. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2414) se puede convertir en *terc*-butiléster de ácido (3-aminoxi-2-hidroxi-propil)-metil-carbámico mediante el procedimiento general del Ejemplo 56.

Etapas B, C: la 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-benzamida se puede preparar a partir de *terc*-butiléster de ácido (3-aminooxi-2-hidroxi-propil)-metil-carbámico y ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoico mediante el procedimiento general del Ejemplo 236, Etapas E y F.

Ejemplo 241

5 Ensayo celular para la medición de la inhibición de MEK

La evaluación de los compuestos como inhibidores de MEK se realizó en un ensayo que mide su capacidad para inhibir la fosforilación de la MAP quinasa (ERK) en células de carcinoma colon 26 (C26) murino. Puesto que ERK1 y ERK2 representan los únicos sustratos conocidos para MEK, la medición de la inhibición de la fosforilación de ERK en células proporciona una lectura directa de la inhibición de MEK celular por los compuestos de la invención o aquellos desvelados de otro modo en el presente documento. En síntesis, el ensayo implica el tratamiento de células C26 en crecimiento exponencial con concentraciones variables del compuesto de ensayo (o vehículo de control) durante una hora a 37 °C. A continuación, se lavan las células de compuesto/vehículo y se lisan en una solución que contiene NaCl 70 mM, fosfato de glicerol 50 mM, HEPES 10 mM, pH 7, Triton X-100 al 4,1%, Na₃VO₄ 1 mM, PMSF 100 μM, leupeptina 10 μM y pepstatina 10 μM. Luego se someten los sobrenadantes a electroforesis en gel y transferencia Western usando un anticuerpo primario que reconoce ERK1 y ERK2 fosforiladas dualmente. Para evaluar los niveles totales de MAPK, seguidamente, se "separan" las transferencias y se vuelven a sondar con una mezcla (1:1) de anticuerpos policlonales que reconocen ERK1 y ERK2 no fosforiladas.

Los datos de inhibición generados por el protocolo anterior se desvelan en la Tabla 1. En caso de ensayarse varias concentraciones de inhibidor, los valores de CI₅₀ (la concentración que da una inhibición del 50 %) se determinaron gráficamente a partir de la curva de respuesta a la dosis para el % de inhibición. De lo contrario, se presentan los porcentajes de inhibición a las concentraciones medidas.

Tabla 8. Inhibición celular de la fosforilación de ERK mediante los compuestos de la invención

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	CI ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
1	0,008			
2	0,003			
3	0,004			
4	0,002			
5	0,003			
6	0,005			
7	0,005			
8	0,0003			
9	0,00007			
10	0,0003			
11	0,002			
12	0,022			
13	0,002			
14	0,002			
15	0,001			
16	0,02			
17	0,045			
18	0,002			
19	0,001			
20	0,003			
21	0,0018			

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
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			

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
63	0,047			
64	0,013			
65	0,014			
66	0,002			
67	0,006			
68	0,024			
69	0,06			
70	0,2			
71	0,12			
72	0,019			
73	0,08			
74	0,018			
75	0,042			
76	0,006			
77	0,24			
78	0,23			
79	0,02			
80	0,49			
81	0,134			
82	>1			
83	0,041			
85	0,054			
86	0,019			
87	0,025			
88	0,11			
89	0,012			
90	0,04			
91		89,4	98,9	
92		51,8	92,4	
93		4	79,1	
94	0,28			
95	0,19			
96		35	87,1	
97		30,1	91,9	
98	0,011			
99	0,018			

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
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			

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
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			

ES 2 461 854 T3

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
175	0,18			
176		14,1	87,7	
177		91,6	95,7	
178		61,8	94,9	
179		90,4	99,3	
180			34	58,6
181			0	65,1
182		13,1	81,9	
183	0,053			
184		16,1	82,5	
185		6,2	71,9	
186	0,034			
187		13,8	83,3	
188	0,044			
190		51,5	94,6	
191	0,006			
192	0,007			
193	0,01			
194		0	0	
195			26,7	82,6
196		10,2	82,8	
197	0,051			
198		0	43,5	
199	0,1			
200	0,3			
201	0,1			
202		59,7	94,6	
203			0	37,4
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

(Continuación)

Compuesto del Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición a 0,1 μM	% de inhibición a 1 μM	% de inhibición a 10 μM
215			11,7	84,8
216		41,2	87,6	
217		26,9	93,1	
218		87	96,9	
219		65,3	96,2	
220		35,4	88,8	
221		46	92,4	
222			9,6	55,6
223		5,2	56,7	
224		0	18,1	
225		0	8,7	36,9
226			41,5	84,1
227			24,2	63
228		48,6	92,4	
229		9,8	76,5	
230	0,051			
231	0,067			
232	0,022			
233	0,033			
234	0,054			
235	0,062			

Ejemplo 242Modelo de rata de edema de la almohadilla plantar inducido por la carragenina (CFE)

- 5 Se administraron por vía oral a ratas Wistar macho no consanguíneos (135-150 g, Charles River Labs) 10 ml/kg de vehículo o compuesto de ensayo una hora antes de la administración de una suspensión sonicada de carragenina (1 mg/0,1 ml de solución salina). Se inyectó carragenina en la región subplantar de la pata trasera derecha. Se determinó el volumen de la pata mediante pletismografía de mercurio inmediatamente después de la inyección y otra vez cinco horas después de la inyección de carragenina. Se determinó el porcentaje de inhibición del edema, y se
- 10 calculó el ID40 por regresión lineal. Se evaluaron las diferencias en la hinchazón en comparación con los animales de control por un ANOVA de una vía, seguido de la prueba de Dunnett.

Ejemplo 243Artritis inducida por colágeno en ratones

- 15 La artritis inducida por colágeno de tipo II (CIA) en ratones es un modelo experimental de artritis que tiene una serie de características patológicas, inmunológicas y genéticas en común con la artritis reumatoide. La enfermedad se induce mediante la inmunización de ratones DBA/1 con 100 μg de colágeno de tipo II, que es un componente principal del cartílago articular, administrados por vía intradérmica en adyuvante completo de Freund. La susceptibilidad a la enfermedad es regulada por el locus del gen del MHC de clase II, que es análogo a la asociación de la artritis reumatoide con HLA-DR4.
- 20 En la mayoría de los ratones inmunizados, se desarrolla una artritis progresiva e inflamatoria, caracterizada por aumentos de la anchura de la pata de hasta un 100 %. Se administra un compuesto de ensayo a los ratones en un intervalo de cantidades tal como de 20, 60, 100 y 200 mg/kg de peso corporal/día. La duración del ensayo puede ser

de varias semanas a algunos meses, tal como de 40, 60 o 80 días. Se usa un índice de puntuación clínica para evaluar la progresión de la enfermedad desde el eritema y el edema (fase 1), pasando por la distorsión articular (fase 2), hasta la anquilosis articular (etapa 3). La enfermedad es variable, en tanto en cuanto puede afectar a una o todas las patas del animal, generando una posible puntuación total de 12 para cada ratón. La histopatología de una articulación artrítica revela sinovitis, formación de pannus, y erosiones del cartílago y el hueso. Todas las cepas murinas que son susceptibles a la CIA son respondedores altos de anticuerpos al colágeno de tipo II, habiendo una marcada respuesta celular a CII.

Ejemplo 244

Artritis monoarticular inducida por SCW

Se induce la artritis según lo descrito por Schwab *et al.*, "Infection and Inmunidad", 59: 4436-4442 (1991) con modificaciones mínimas. Las ratas reciben 6 µg de SCW sonicado [en 10 µl de PBS de Dulbecco (DPBS)] mediante una inyección intraarticular en la articulación tibiotalar derecha en el día 0. En el día 21, se inicia el DTH con 100 µg de SCW (250 µl) administrados iv. Para los estudios de compuestos orales, los compuestos se suspenden en vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%/Tween 80 al 0,2%), se sonican y se administran dos veces al día (volumen de 10 ml/kg) comenzando 1 hora antes de la reactivación con SCW. Los compuestos se administran en cantidades de entre 10 y 500 mg/kg de peso corporal/día, tal como 20,3 0, 60, 100, 200 y 300 mg/kg/día. Las mediciones del edema se obtienen determinando los volúmenes iniciales de la pata trasera sensibilizada antes de la reactivación del día 21, y comparándolos con los volúmenes en puntos temporales posteriores tales como el día 22, 23, 24 y 25. El volumen de la pata se determina mediante pletismografía mercurio.

Ejemplo 245

Modelo murino de trasplante de corazón en oído

Fey, T. A. *et al.* describen procedimientos para trasplantar injertos cardiacos neonatales de fragmento de corazón en el pabellón de la oreja de ratones y ratas (*J. Pharm. and Toxic. Meth.* 39: 9-17 (1998)). Se disuelven los compuestos en soluciones que contienen combinaciones de etanol absoluto, hidroxipropilmetilcelulosa al 0,2% en agua, propilenglicol, cremofor y dextrosa, u otro disolvente o vehículo en suspensión. Los ratones reciben la dosis por vía oral o por vía intraperitoneal una vez, dos veces o tres veces al día desde el día del trasplante (día 0) hasta el día 13 o hasta que los injertos son rechazados. Las ratas reciben la dosis una vez, dos veces o tres veces al día desde el día 0 hasta el día 13. Se anestesia cada animal y se hace una incisión en la base de la oreja del receptor, cortando solo la epidermis y la dermis dorsales. La incisión se abre hasta el cartílago paralelo a la cabeza, y con la anchura suficiente para albergar la tunelización apropiada para una rata o la herramienta de inserción para un ratón. Se anestesia una cría de ratón o rata neonatal de menos de 60 horas de vida y se le practica una dislocación cervical. Se extirpa el corazón del pecho, se aclara con solución salina, se atraviesa longitudinalmente con un escalpelo y se aclara con solución salina estéril. Se coloca el fragmento de corazón del donante en el túnel preformado con la herramienta de inserción, y se aplica aire o fluido residual suavemente desde el túnel con una ligera presión. No se requiere sutura, unión adhesiva, vendaje ni tratamiento con antibióticos.

Los implantes se examinan a un aumento de 10-20 veces con un microscopio de disección estereoscópica sin anestesia. Los receptores cuyos injertos no laten visiblemente se pueden anestesiarse, y evaluarse la presencia de actividad eléctrica usando microelectrodos de pinza subdérmicos de platino Grass E-2 colocados bien en el pabellón de la oreja, o directamente en el injerto y un tacógrafo. Los implantes se pueden examinar 1-4 veces al día durante 10, 20, 30 o más días. Se puede comparar la capacidad de un compuesto de ensayo para mejorar los síntomas del rechazo del trasplante con un compuesto de control tal como ciclosporina, tacrolimus o leflunomida administrada por vía oral.

Ejemplo 246

Se evaluó la actividad analgésica de los compuestos de la presente invención mediante un ensayo con ratas. Se inyectó carragenina (2 % en solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, volumen de inyección de 100 µl) a ratas que pesaban 175-200 g, en la almohadilla plantar de una extremidad trasera. Se colocaron las ratas en una placa de vidrio con la iluminación de una lámpara de halógeno colocada directamente bajo la pata inyectada. Se midió el tiempo (en segundos) desde el principio de la iluminación hasta que la extremidad posterior se retiró del vidrio, y se anotó como la latencia de la retirada de la pata (LRP). Se administraron las sustancias farmacológicas mediante inyección de sonda oral 2 horas y media después de la inyección de carragenina en la almohadilla de la pata. Se midió la LRP antes de la inyección de carragenina, justo antes de la inyección del fármaco, y 1, 2 (y algunas veces 3) horas después de la inyección del fármaco.

La carragenina (un polisacárido extraído de alga marina) provoca una inflamación estéril cuando se inyecta bajo la piel. La inyección en la almohadilla plantar de las ratas causa poco o ningún comportamiento relacionado con el dolor espontáneo, pero induce hiperalgesia (respuestas de comportamiento relacionado con el dolor de mayor intensidad de lo esperado) a los estímulos térmicos o mecánicos periféricos. Esta hiperalgesia es máxima de 2 a 3 horas después de la inyección. El tratamiento de ratas con diversos fármacos analgésicos reduce la hiperalgesia

medida de este modo, y es un ensayo convencional para la detección de la actividad analgésica en ratas. (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 y Kayser V, Guilbaud G. "Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenan-induced inflammation in the rat". *Pain* 1987; 28: 99-108).

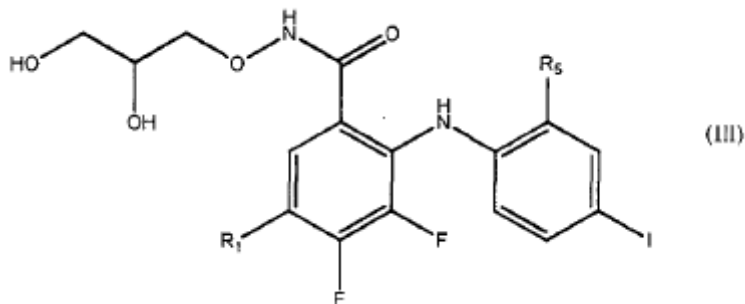
- 5 Las ratas no tratadas tuvieron una LRP de aproximadamente 10 segundos. La inyección de carragenina redujo la LRP hasta aproximadamente 3 segundos durante al menos 4 horas, lo que indica hiperalgesia térmica. La inhibición de la respuesta de hiperalgesia térmica de la carragenina se determina por la diferencia entre la LRP reducida antes del fármaco y tras el tratamiento farmacológico, y se expresa como el porcentaje de inhibición de la respuesta. La administración de inhibidores de MEK redujo de forma dependiente de la dosis la hiperalgesia térmica (Tabla 9).
- 10 En la Tabla 9, las dosis se administraron por sonda oral (PO) y la inhibición de la respuesta se midió 1 hora (1 h), 2 horas (2 h) o, en algunos casos, 3 horas (3 horas) después de la administración del fármaco. La inhibición indica un efecto analgésico.

Tabla 9

La administración de inhibidores de MEK a ratas reduce la hiperalgesia térmica de la carragenina intraplantar				
Ejemplo o Ejemplo de referencia N°	Dosis (PO)	% de inhibición (1 h)	% de inhibición (2 h)	% de inhibición (3 h)
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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



en la que

- 5 R₁ es hidrógeno o halo; y
 R₅ es fluoro o cloro

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es *N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es *N*-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzamida.

- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un paciente en el que la enfermedad proliferativa está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, reestenosis, psoriasis y aterosclerosis.

- 20 7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de la osteoartritis en un paciente.

8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide en un paciente.

9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento del dolor crónico en un paciente.

- 25 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático en un paciente.

11. Una combinación de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un inhibidor mitótico o un agente antineoplásico.

30

FIG. 1

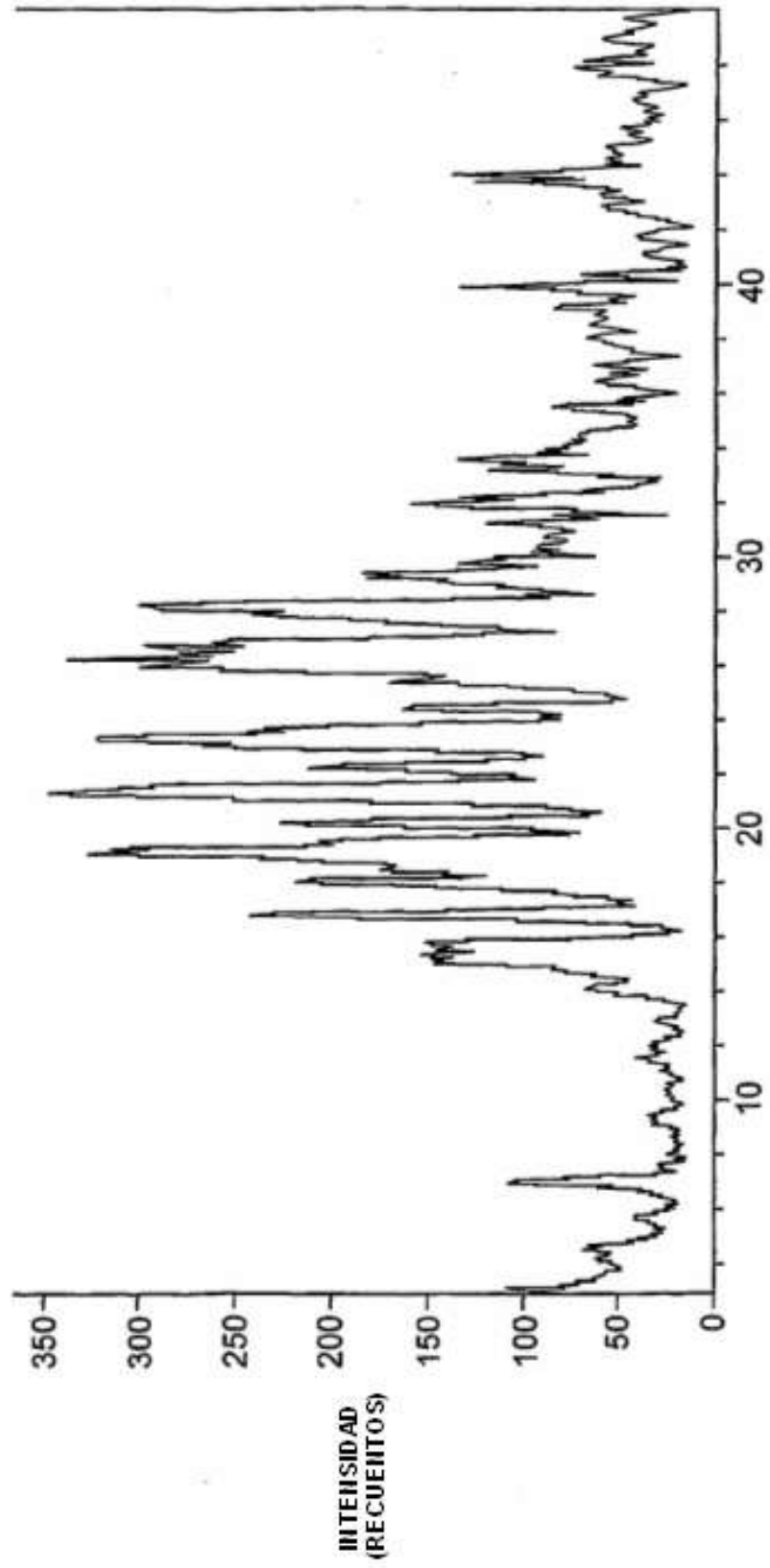


FIG. 2

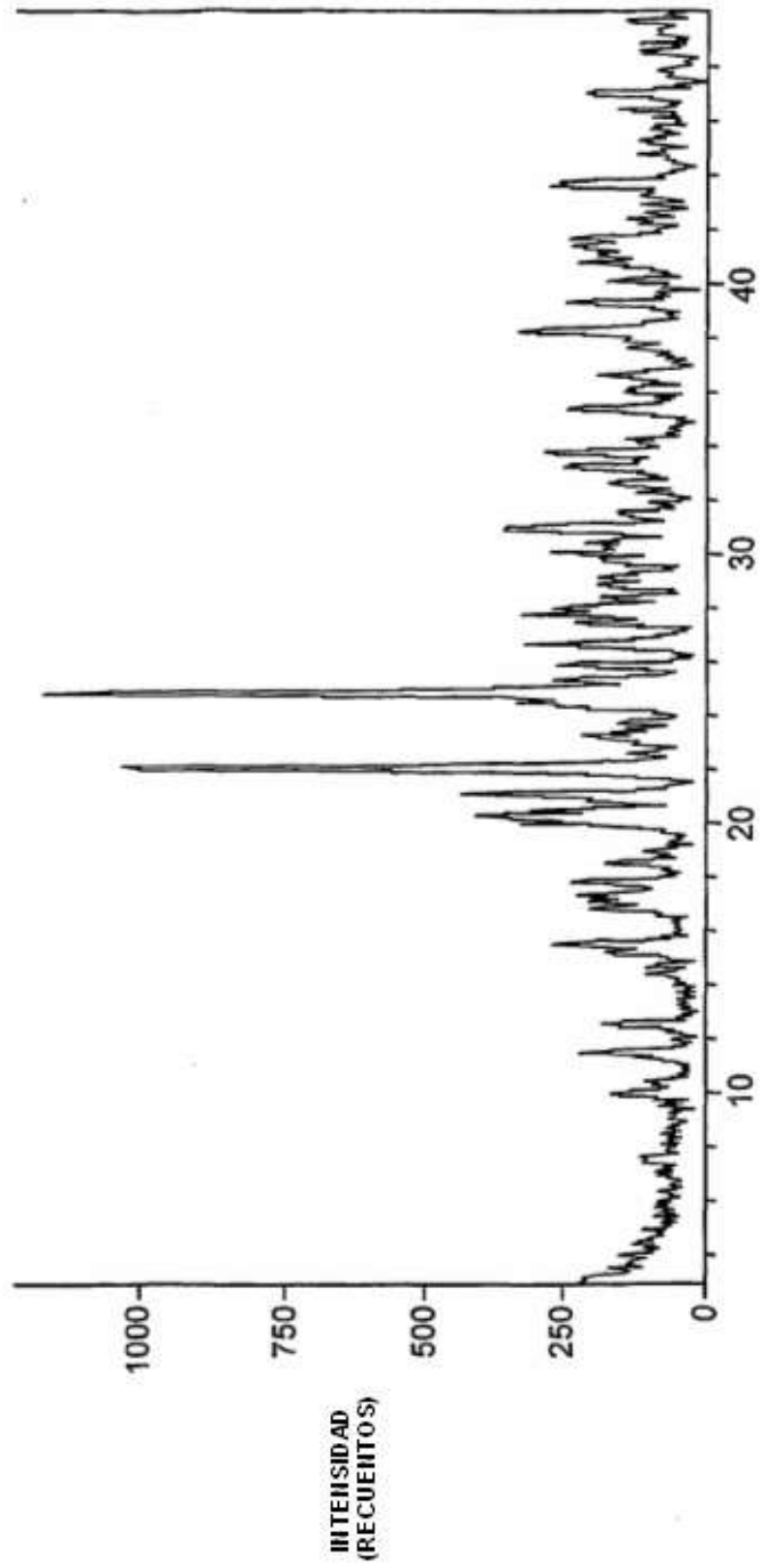


FIG. 3

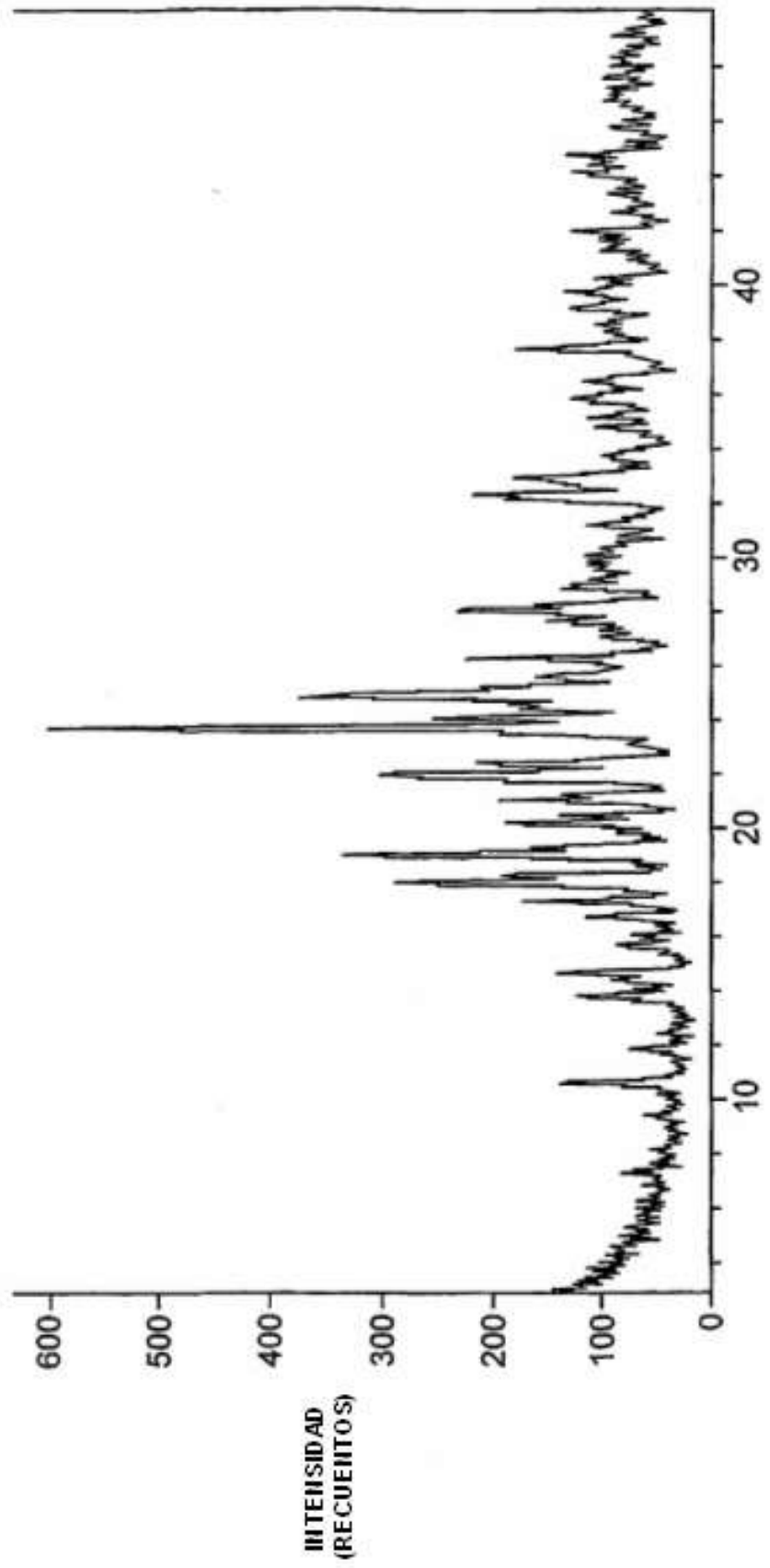


FIG. 4

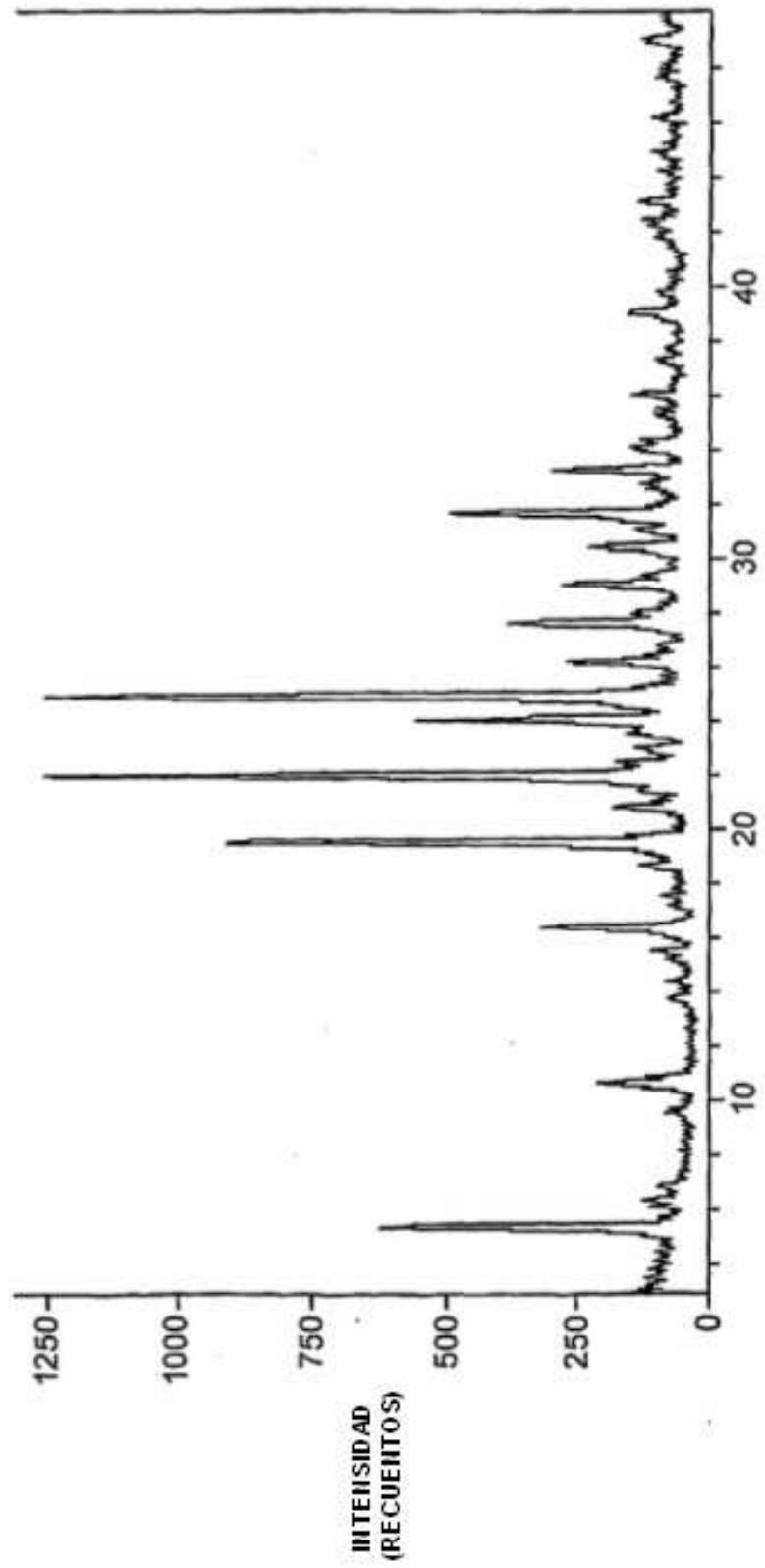


FIG. 5

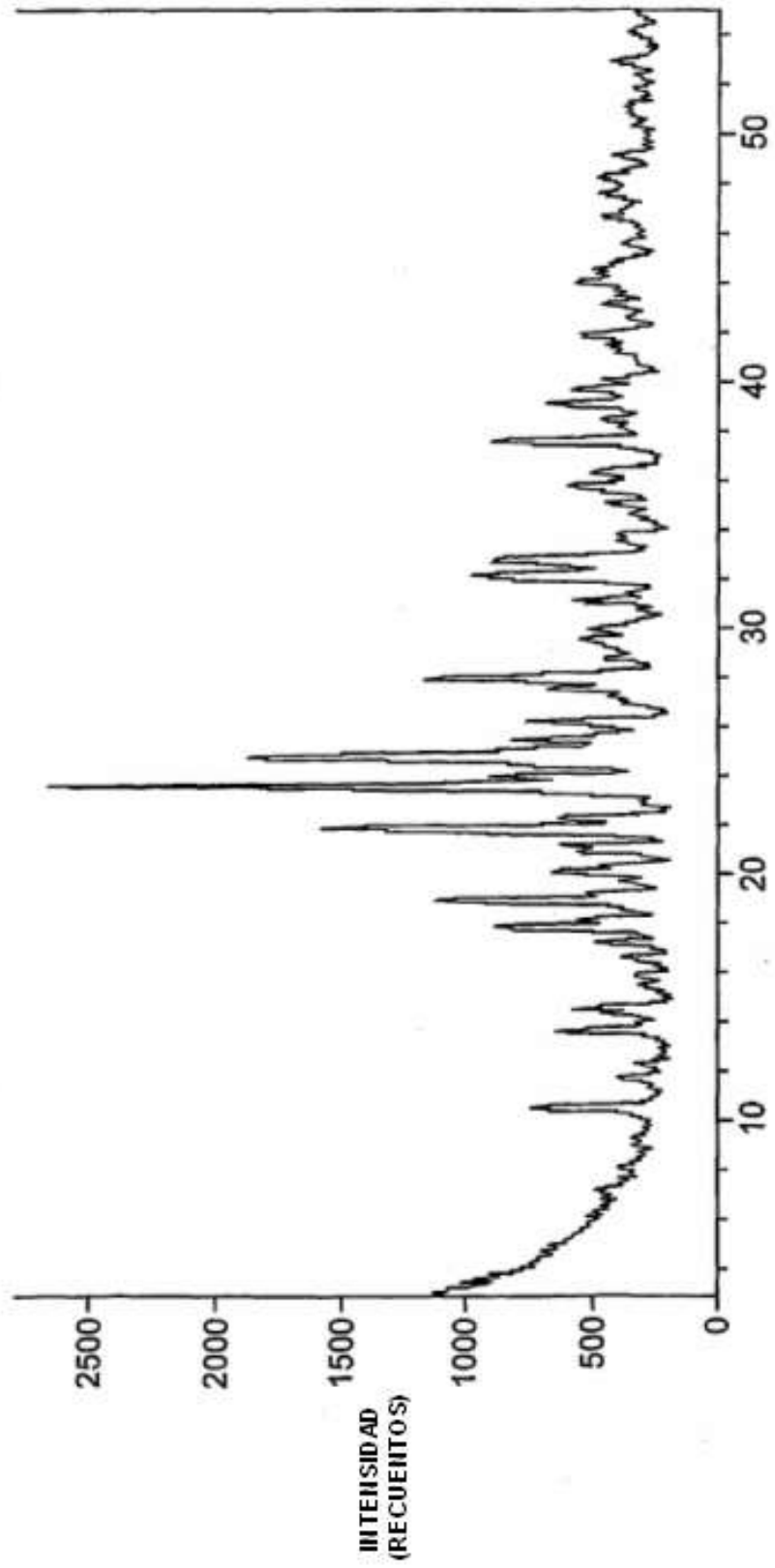


FIG. 6

