



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85559 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 225/00

C07C 275/42 (2006.01)

A61K 31/136

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ АМІНОБЕНЗОФЕНОНУ

1

2

(21) а200601964

(22) 09.07.2004

(24) 10.02.2009

(86) PCT/DK2004/000490, 09.07.2004

(31) 60/489,488

(32) 24.07.2003

(33) US

(46) 10.02.2009, Бюл.№ 3, 2009 р.

(72) ОТТОСЕН ЕРИК РЮТТЕР, ХОРНЕМАН АННЕ
МАРИЯ, ЛЯН СІФУ, СХОУ СЕРЕН ХРІСТІАН, АВЕ
СОФІ ЕЛІЗАБЕТ, САБРО ТОМАС ПЕТЕР

(73) ЛЕО ФАРМА А/С

(56) WO 01/05744; 25.01.2001

WO 01/05745; 25.01.2001

WO 01/05746; 25.01.2001

WO 01/05749; 25.01.2001

WO 01/05751; 25.01.2001

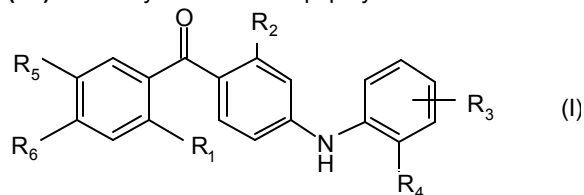
WO 01/42189; 14.06.2001

WO 02/45752; 13.06.2002

WO 02/076447; 03.10.2002

WO 98/32730; 30.07.1998

(57) 1. Сполука загальної формули I



де

R₁ являє собою галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніл, ціано, -CONH₂ або нітро;R₂ являє собою водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніл, ціано, -CONH₂, феніл або нітро;R₃ являє собою один або декілька однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включаєводень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, ціано, карбокси, CONH₂, нітро, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄алкоксикарбоніл;R₄ являє собою водень, галоген, нітро, R₈ або Y₁R₈;Y₁ являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR_a-, -NR_aC(O)NR_b-, -NR_aC(O)-, -C(O)NR_a-, -C(O)NR_aO-, -C(O)-, -C(O)O-, -NR_aC(O)O-, -S(O)₂NR_a-, -NR_aS(O)₂-; R_a, R_b і R_c є однаковими або різними і кожний являє собою водень, C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл, C₃₋₈карбоцикліл, C₁₋₁₂гетероцикліл або арил, кожний з C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₃₋₈карбоциклілу, C₁₋₁₂гетероциклілу або арилу необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R₇;R₈ являє собою водень, C₁₋₁₀алкіл-C₁₋₁₂гетероцикліл, C₁₋₁₀алкіл-C₃₋₁₂карбоцикліл, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₂карбоцикліл або C₁₋₁₂гетероцикліл, кожний з C₁₋₁₀алкіл-C₁₋₁₂гетероциклілу, C₁₋₁₀алкіл-C₃₋₁₂карбоциклілу, C₁₋₁₀алкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₂карбоциклілу або C₁₋₁₂гетероциклілу необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R₇;R₇ являє собою галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C₁₋₄алкіл, C₁₋₆гідроксialкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніл, C₁₋₉триалкіламоній в поєднанні з аніоном, ціано, азидо, нітро, -S(O)₂NH₂-, -S(O)₂NR_aR_b-, -S(O)₂R-, -COOH, -CONH₂-, -NR_aC(O)R', -CONHR' або -CONRR', де R і R' є однаковими або різними і кожний являє собою водень або C₁₋₃алкіл;один з R₅ і R₆ являє собою -COOH, -C(O)NHOH-, -C(O)NHNH₂-, Y₂R₉-, Y₂R₉Y₃R₁₀-, C₁₋₆алкіл-Y₂R₉-, C₁₋₆алкіл-Y₂R₉Y₃R₁₀-, C₂₋₆алкеніл-Y₂R₉-, C₂₋₆алкеніл-Y₂R₉Y₃R₁₀-, Y₂R₉-C₁₋₆алкеніл-Y₃R₁₀-, Y₂R₉-C₂₋₆алкеніл-Y₃R₁₀-, C₃₋₁₂карбоцикліл-Y₂R₉-, C₃₋₁₂карбоцикліл-Y₂R₉Y₃R₁₀-, C₁₋₁₂гетероцикліл-Y₂R₉-, C₁₋₁₂гетероцикліл-Y₂R₉Y₃R₁₀-, C₃₋₁₂карбоцикліл-C₁₋

(13) C2

(11) 85559

(19) UA

6алкіл- Y_2R_9 , C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 , і інший являє собою водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, ціано, $-CONH_2$ або нітро; за умови, що, коли R_5 або R_6 являє собою феніл, C_{1-5} алкіл або C_{2-3} алкеніл, вказаний R_5 або R_6 заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 (за винятком трьох фторів, коли R_5 або R_6 являє собою метил), при подальшій умові, що, коли R_5 або R_6 являє собою $COOH$, Y_1 не може являти собою $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$ або $-NR_aC(O)O-$, і R_3 або R_4 не може бути нітро, і при подальшій умові, що, коли R_2 являє собою водень, один з R_5 або R_6 не може бути необов'язково заміщеним (C_{3-18} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл або C_{1-7} алкокси); Y_2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_aNR_bC(S)NR_c-$, $-C(O)NR_aNR_b-$ або $S(O)_2NR_a-$; R_9 являє собою C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-12} гетероцикліл, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-10} алкіл або C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-6} алкеніл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-6} алкініл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ; за умови, що, коли Y_2 являє собою $-O-$, $-NR_a-$, $-S-$ або $-C(O)O-$, і R_9 являє собою C_{1-6} алкіл, вказаний C_{1-6} алкіл заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ; Y_3 являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-OC(O)-$ або $-C(O)O-$; R_{10} являє собою C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ; або, коли один з R_5 або R_6 являє собою групу $-C(O)NR_aR_9-$, R_a і R_9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють C_{1-12} гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з групи, що включає O , S і N , необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, представленими R_7 ; або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або складний ефір.

2. Сполука за п. 1, де R_1 являє собою галоген, трифторметил, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси або нітро.
3. Сполука за п. 2, де R_1 являє собою метил, етил, метокси, етокси, бром, фтор або хлор.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_2 являє собою галоген, аміно, нітро, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси.
5. Сполука за п. 4, де R_2 являє собою водень, метил, етил, метокси, етокси, нітро, бром, фтор або хлор.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_3 являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси.
7. Сполука за п. 6, де R_3 являє собою водень, метил, етил, метокси, етокси, бром, фтор або хлор.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_3 являє собою один замісник.
9. Сполука за п. 8, де R_3 знаходиться в мета-положенні відносно R_4 і в пара-положенні відносно $-NH$, або де R_3 знаходиться в мета-положенні відносно R_4 і в орто-положенні відносно $-NH$, або де R_3 знаходиться в орто-положенні відносно R_4 і в мета-положенні відносно $-NH$.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де один з R_4 являє собою фтор.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Y_1 являє собою $-O-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-NR_aC(O)O-$ або $-NR_aS(O)_2-$.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_8 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл або C_{1-6} гетероцикліл.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_4 являє собою C_{1-4} алкіл, аміно, галоген, нітро, $-NHC(O)O-$, C_{1-4} алкіл, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкіл, $-NHC(O)-C_{1-4}$ алкіл- $COOH$, $-NHC(O)NH-C_{1-4}$ алкіл- OH , $-C_1-4$ алкіл- NH_2 , $-NHC(O)NH-C_{1-4}$ алкіл, $-NHC(O)NH-C_{1-6}$ циклоалкіл, $-NHC(O)CF_3$ або $-NHC(O)O-C_{1-6}$ циклоалкіл.
14. Сполука за п. 13, де R_4 являє собою метил, етил, аміно, бром, фтор, хлор, нітро, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2COOH$, $-NHC(O)NHCH_2CH_2OH$, $-CH=CHCH_2NH_2$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-NHC(O)NH$ -циклогексил, $-NHC(O)CF_3$ або $-NHC(O)O$ -циклопентил.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_7 являє собою галоген, гідрокси, аміно, $-S(O)_2CH_3$, трифторметил, ціано, C_{1-4} гідроксіалкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, $-COOH$, $-CONH_2$, $-S(O)_2NH_2$, ази́до, $-CONR'$ або $-CONRR'$, де R і R' мають значення, вказані в п. 1.
16. Сполука за п. 15, де R_7 являє собою метил, етил, метокси, етокси, гідрокси, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, диметиламіно, етиламіно, аміно, $-COOH$, фтор, хлор, бром, $-CONH_2$, $-S(O)_2NH_2$, ази́до, метилтіо, $-S(O)_2CH_3$, трифторметил, ціано або гідроксиметил.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де один з R_5 і R_6 являє собою Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-4} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{2-4} алкеніл- Y_2R_9 , C_{2-4} алкеніл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, $Y_2R_9-C_{1-4}$ алкіл- Y_3R_{10} , $Y_2R_9-C_{2-4}$ алкеніл- Y_3R_{10} , C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{1-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщені R_7 , C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, $-COOH$, $-C(O)NHOH$ або $-$

$C(O)NHNH_2$, і інший являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси.

18. Сполука за п. 17, де R_5 являє собою Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-4} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{2-4} алкеніл- Y_2R_9 , C_{2-4} алкеніл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, Y_2R_9 - C_{1-4} алкіл- Y_3R_{10} , Y_2R_9 - C_{2-4} алкеніл- Y_3R_{10} , C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{1-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщені R_7 , C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, $-COOH$, $-C(O)NHOH$ або $-C(O)NHNH_2$, і інший R_6 являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси.

19. Сполука за п. 17, де один з R_5 і R_6 являє собою Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, феніл, метилфеніл, метил, пропеніл, феніл- Y_2R_9 , метил- Y_2R_9 , тетразол, етиніл, триазол, тіадіазол, дигідрооксазол, триазол- Y_2R_9 , $-COOH$, $-C(O)NHOH$ або $-C(O)NHNH_2$, і інший являє собою водень, фтор, хлор, метил або метокси.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_6 являє собою водень.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_5 являє собою водень.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Y_2 являє собою $-O-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)-NR_b-$, $C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-C(O)NR_aNR_b-$ або $S(O)_2NR_a-$.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Y_3 являє собою $-O-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ або $-NR_aC(O)O-$.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_9 являє собою C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{2-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-4} алкеніл або C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-4} алкініл.

25. Сполука за пп. 1-3, де R_9 являє собою C_{1-4} гетероцикліл, C_{1-6} алкіл, C_{1-3} алкіл- C_{1-5} гетероцикліл, C_{6-10} карбоцикліл, C_{1-3} алкіл- C_{6} карбоцикліл, C_{3} алкеніл, C_{6} карбоцикліл- C_{1} алкіл, C_{6} карбоцикліл- C_{3} алкеніл або C_{6} карбоцикліл- C_{2} алкініл.

26. Сполука за п. 25, де R_9 являє собою морфолініл, пропілморфолініл, піперазиніл, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, гексил, ізопропіл, диметилпропіл, метилтетрагідрофураніл, метилпіридиніл, етилпіперазиніл, циклогексил, пропілоксипропілдініл, бензил, метилциклогексил, пропілфеніл, етилфеніл, етилморфолініл, аліл, етилфураніл, феніл, метилдіоксоімідазолідиніл, діоксогексагідропіримідиніл, тіазоліл, метилфеніл, етилфеніл, метилдіоксоланіл, метилтіазоліл, пропенілфеніл, метилфураніл, тіофеніл, тетрагідропіраніл або етинілфеніл.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_{10} являє собою C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} карбоцикліл або C_{1-6} гетероцикліл.

28. Сполука за п. 27, де R_{10} являє собою метил, етил, метакрил, трет-бутил, тетрагідропіраніл або етеніл.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де вказаний гетероцикл або гетероцикліл містить один або два атоми кисню або один атом сірки, і/або до двох атомів азоту, або три, або чотири атоми азоту, де необов'язково один або два CH_2 фрагменти кільця

заміщений/заміщені на один або два $-C(O)-$ фрагменти, відповідно.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_a , R_b або R_c незалежно являють собою водень, метил, етил, 2-гідроксietил або 2-метоксietил.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з групи, яка включає [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 101), [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]метанон (сполука 102),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-N-метокси-4,N-диметилбензамід (сполука 103),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-метил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 104),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4,N-диметил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 105),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 106),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід (сполука 107),

[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-карбоніл]-2-метилфеніл]метанон (сполука 108),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-метил-N-піридин-4-ілметилбензамід (сполука 109),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-метил-N-піридин-2-ілметилбензамід (сполука 110),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (сполука 111),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 112),

3-[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 113),

3-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 114),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 115),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 116),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 117),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоіл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 118),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 119),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 120),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-4,N-диметилбензамід (сполука 121),

етилловий ефір (2-[3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-4-метилбензоіламіно]ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 122),

етилловий ефір {3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-4-метилбензоіламіно}оцтової кислоти (сполука 123),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 124),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоіл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 125),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 126),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(6-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 127),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 128),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізобутил-4-метилбензамід (сполука 129),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 130),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 131),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]бензамід (сполука 132),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-диметиламіноетил)-4-метилбензамід (сполука 133),
 2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 134),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-цис-(4-гідроксициклогексил)-4-метилбензамід (сполука 135),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-транс-(4-гідроксициклогексил)-4-метилбензамід (сполука 136),
 трет-бутиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етил)карбамінової кислоти (сполука 137),
 N-(2-аміноетил)-3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 138),
 (2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтова кислота (сполука 139),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метоксибензамід (сполука 140),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 141),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 142),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 143),
 N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 144),
 N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 145),
 N-бензил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 146),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 147),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 148),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 149),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметил-4-метилбензамід (сполука 150),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 151),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 152),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 153),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропіл)бензамід (сполука 154),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 155),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метилбензамід (сполука 156),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метилбензамід (сполука 157),
 етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 158),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-гідроксибутил)-4-метилбензамід (сполука 159),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідрокси-1,1-диметилбутил)-4-метилбензамід (сполука 160),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензамід (сполука 161),
 (R)-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметил-3-метилбутил)-4-метилбензамід (сполука 162),
 3-[4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 163),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 164),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 165),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метилбензамід (сполука 166),
 метиловий ефір 5-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}-4-оксопентанової кислоти (сполука 167),
 N-[(2-карбамоїлетилкарбамоїл)метил]-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 168),
 етиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 169),
 N-аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 170),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-сульфамоїлетил)бензамід (сполука 171),
 N-(2-ацетиламіноетил)-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 172),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метоксибензамід (сполука 173),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 174),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 175),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 176),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-фенілбензамід (сполука 177),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метоксибензамід (сполука 178),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензамід (сполука 179),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метоксибензамід (сполука 180),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метилбензамід (сполука 181),
 етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 182),
 етиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 183),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N,N-біс-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 184),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N,N-біс-(2-метоксіетил)бензамід (сполука 185),
 3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 186),
 3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 187),
 3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 188),
 3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 189),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 190),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 191),
 3-[2-хлор-4-(3,5-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 192),
 3-[2-хлор-4-(3-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 193),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 194),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 195),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 196),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 197),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 198),
 N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 199),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 200),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 201),

3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 202),
 N-карбамоїлметил-3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензамід (сполука 203),
 4-хлор-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід (сполука 204),
 етиловий ефір (2-{3-хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)карбамінової кислоти (сполука 205),
 3-[2-хлор-4-(2-пропіоніламінофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 206),
 3-[4-(2-ацетиламінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 207),
 N-(2-{3-хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)моноамід янтарної кислоти (сполука 208),
 3-(2-хлор-4-{2-[3-(2-гідроксіетил)уреїдо]феніламіно}бензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 209),
 [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 210),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 211),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 212),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 213),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 214),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл]метанон (сполука 215),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 216),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 217),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 218),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 219),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 220),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 221),
 [4-(2-азидетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 222),
 [4-(2-аміноетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 223),
 [4-(2-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 224),

{4-[2-(3-амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл]-2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл}метанон (сполука 225),
 {4-[2-(3-амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл]-4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл}метанон (сполука 226),
 1-(2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 227),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-етилсечовина (сполука 228),
 1-(5-бром-2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 229),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-циклогексилсечовина (сполука 230),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 231),
 1-(5-бром-2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 232),
 N-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]моноамід янтарної кислоти (сполука 233),
 (4-алілокси-2-метилфеніл)-[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 234),
 N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}ацетамід (сполука 235),
 1-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}-3-етилсечовина (сполука 236),
 етиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбаїнової кислоти (сполука 237),
 N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}-2,2,2-трифторацетамід (сполука 238),
 N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}моноамід янтарної кислоти (сполука 239),
 циклопентиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбаїнової кислоти (сполука 240),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метоксипропіонамід (сполука 241),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}пропіонамід (сполука 242),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-(2-метоксіетоксі)ацетамід (сполука 243),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-морфолін-4-ілпропіонамід (сполука 244),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-гідроксипропіонамід (сполука 245),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фуран-2-ілпропіонамід (сполука 246),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-гідроксибензамід (сполука 247),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід (сполука 248),
 {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід 2,6-діоксогексагідропіримідин-4-карбонової кислоти (сполука 249),
 2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбаїнол}етиловий ефір акрилової кислоти (сполука 250),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метилсульфанілпропіонамід (сполука 251),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метансульфонілпропіонамід (сполука 252),
 {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід етансульфонової кислоти (сполука 253),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-4-метоксibenзолсульфонамід (сполука 254),
 N-(5-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сульфамойл)-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід (сполука 255),
 5-ацетил-2-хлор-N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}бензолсульфонамід (сполука 256),
 {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід нафталін-2-сульфонової кислоти (сполука 257),
 N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-С-фенілметансульфонамід (сполука 258),
 2-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)етиловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 259),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 260),
 етиловий ефір (3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)оцтової кислоти (сполука 261),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-метоксифеніл)сечовина (сполука 262),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-трифторметилфеніл)сечовина (сполука 263),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-пропілсечовина (сполука 264),
 етиловий ефір 3-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)пропіонової кислоти (сполука 265),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-циклогексилсечовина (сполука 266),
 1-аліл-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 267),

1-бензил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 268),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-етилсечовина (сполука 269),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенілсечовина (сполука 270),
 1-бутил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 271),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенетилсечовина (сполука 272),
 метиловий ефір 2-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)бензойної кислоти (сполука 273),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-ціанофеніл)сечовина (сполука 274),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-ізопропілсечовина (сполука 275),
 1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(4-метоксифеніл)сечовина (сполука 276),
 бензиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 277),
 аліловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 278),
 етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 279),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксибутиламіно)-2-метилфеніл]метанон (сполука 281),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[3'-гідроксиметил-4-метилбіфеніл-3-іл]метанон (сполука 282),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[3'-гідрокси-4-метилбіфеніл-3-іл]метанон (сполука 283),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[4'-метокси-4-метилбіфеніл-3-іл]метанон (сполука 284),
 N-{3'-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбіфеніл-3-іл}ацетамід (сполука 285),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[4-метил-3'-трифторметоксибіфеніл-3-іл]метанон (сполука 286),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[3',4',5'-трифтор-4-метилбіфеніл-3-іл]метанон (сполука 288),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[3',4'-диметокси-4-метилбіфеніл-3-іл]метанон (289),
 3'-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбіфеніл-3-карбонітрил (сполука 290),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 291),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід (сполука 292),
 N-аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфонамід (сполука 293),

N-(2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфоніламіно}етил)ацетамід (сполука 294),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-пропілбензолсульфонамід (сполука 295),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 296),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 297),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 298),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 299),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 300),
 [5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 301),
 [5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 302),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 303),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 304),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 305),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 306),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 307),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 308),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 309),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 310),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 311),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 312),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 313),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 314),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 315),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 316),
 2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-фторфенокси}-N-метилацетамід (сполука 317),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 318),
 2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-фторфенокси}-N,N-диметилацетамід (сполука 319),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 320),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 321),
 [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 322),
 [2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 323),
 [2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 324),
 [2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 325),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 326),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 327),
 [2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-[2-хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 328),
 (±)-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-[2-хлор-5-(2,3-дигідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 329),
 [5-(3-бромпропокси)-2-хлорфеніл]-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 330),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-гідроксиметил-2-метилфеніл]метанон (сполука 331),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-хорметил-2-метилфеніл]метанон (сполука 332),
 (5-азидометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 333),
 (5-амінометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 334),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-5-гідроксиметил-2-метоксифеніл]метанон (сполука 335),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензиловий ефір оцтової кислоти (сполука 336),
 N-трет-бутоксид-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 337),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-метокси-4-метилбензамід (сполука 338),
 N-бутоксид-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 339),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметокси-4-метилбензамід (сполука 340),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-метилтіазол-4-ілметокси)бензамід (сполука 341),
 N-бензилокси-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 342),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-метоксибензилокси)-4-метилбензамід (сполука 343),
 N,N-диметалгідрозид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 344),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-морфолін-4-ілбензамід (сполука 345),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-гідрокси-4-метилбензамід (сполука 346),
 4-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-3-метилбензамід (сполука 347),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропеніл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 348),
 метиловий ефір 4-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбонової кислоти (сполука 349),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-фуран-2-ілметил-4-метилбензамід (сполука 350),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксифеніл)-4-метилбензамід (сполука 351),
 метиловий ефір 2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензойної кислоти (сполука 352),
 метиловий ефір 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 353),
 4-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбонова кислота (сполука 354),
 2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензойна кислота (сполука 355),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-[2-(2-гідроксietилкарбамоїл)феніл]-4-метилбензамід (сполука 356),
 (2-гідроксietил)амід 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 357),
 [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 358),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-етиніл-2-метилфеніл]метанон (сполука 359),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-5-{1-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксietил)-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл]феніл]метанон (сполука 360),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-{1-(2-гідроксietил)-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл]-2-метилфеніл]метанон (сполука 361),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-етиніл-2-метилфеніл]метанон (сполука 362),

гідразид 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 363),
гідразид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 364),
1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїл}-4-етил-3-тіосемікарбазид (сполука 365),
[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(5-етиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 366),
[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 367),
етиловий ефір 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-оксопропіонової кислоти (сполука 368),
[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 369),
3-[2-хлор-4-[2-(3-етилуреїдо)феніламіно]бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 370),
3-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 417),
3-[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 420),
3-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 422),
3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 424),
2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етиловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 425),
3-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 426),
3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 432),
3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 437),
3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 443),
3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 446),
3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 449),
3-(2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл)-4-метоксибензойна кислота (сполука 457),
3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензойна кислота (сполука 459),
[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 472),
[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 473),
[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-2-{метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл}метанон (сполука 477),
[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 481),
[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 485),
[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 518),

[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 519) і
[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 520).

32. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

33. Композиція за п. 32, яка додатково містить інший активний компонент, вибраний з групи, що містить глюкокортикоїди, аналоги вітаміну D, антигістаміни, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), антихолінергічні речовини, метилксантини, β-адренергічні речовини, інгібітори COX-2, саліцилати, індометацин, флюфенат, напроксен, тимегадин, солі золота, пеніциламін, агенти, знижуючі рівень холестерину в сироватці, ретиноїди, солі цинку і саліцилазосульфопіридин.

34. Сполука за будь-яким з пп. 1-31 для застосування як лікарського засобу.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-31 для застосування як протизапального агента або протиракового агента.

36. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-31 при одержанні лікарського засобу для профілактики, лікування або ослаблення інтенсивності запальних захворювань або станів, або очних захворювань або станів.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-31 при одержанні лікарського засобу для лікування або ослаблення інтенсивності раку.

38. Застосування за п. 36, де медикамент призначений для введення разом з іншим активним компонентом, вибраним з групи, що включає глюкокортикоїди, аналоги вітаміну D, антигістаміни, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), антихолінергічні речовини, метилксантини, β-адренергічні речовини, інгібітори COX-2, саліцилати, індометацин, флюфенат, напроксен, тимегадин, солі золота, пеніциламін, агенти, знижуючі рівень холестерину в сироватці, ретиноїди, солі цинку і саліцилазосульфопіридин.

39. Застосування за п. 36 або 38, де запальним захворюванням або станом є астма, алергія, артрит, ревматоїдний артрит, спондилоартрит, подагра, атеросклероз, хронічне запальне захворювання травного тракту, хвороба Крона, неврологічні запальні захворювання, запальні шкірні захворювання, псоріаз, атопічний дерматит, акне, увеїт, сепсис, септичний шок або акне, остеопороз.

40. Застосування за п. 36, де очним захворюванням є гостра дистрофія жовтої плями або стареча дистрофія жовтої плями.

41. Спосіб профілактики, лікування або поліпшення перебігу запальних захворювань або станів, або очних захворювань або станів, який включає введення пацієнту, якщо це необхідно, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

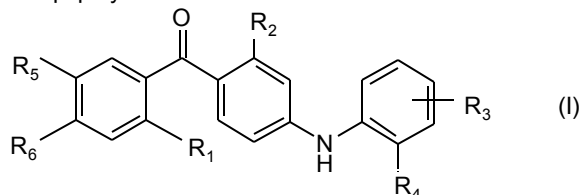
42. Спосіб лікування або поліпшення перебігу раку, який включає введення пацієнту, якщо це необхідно, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

43. Спосіб за п. 41, який додатково включає введення іншого активного компонента вибраного з групи, що включає глюкокортикоїди, аналоги вітаміну D, антигістаміни, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), антихолінергічні речовини, метилксантини, β -адренергічні речовини, інгібітори COX-2, саліцилати, індометацин, флюфенат, напроксен, тимегадин, солі золота, пеніциламін, агенти, знижуючі рівень холестерину в сироватці, ретиноїди, солі цинку і саліцилазосульфопіридин.

44. Спосіб за п. 41 або 43, де запальним захворюванням або станом є астма, алергія, артрит, ревматоїдний артрит, спондилоартрит, подагра, атеросклероз, хронічне запальне захворювання травного тракту, хвороба Крона, неврологічні запальні захворювання, запальні захворювання очей, проліферативні і запальні шкірні захворювання, псоріаз, атопічний дерматит, акне, увеїт, сепсис, септичний шок або акне, остеопороз.

45. Спосіб за п. 41, де очним захворюванням є гостра дистрофія жовтої плями або стареча дистрофія жовтої плями.

46. Спосіб одержання сполуки загальної структурної формули I



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані в п. 1, який включає наступні стадії:

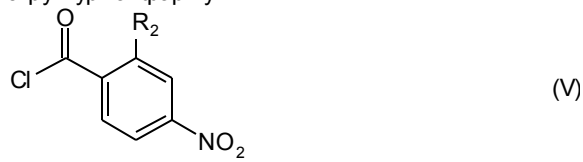
а) перетворення сполуки загальної структурної формули VI



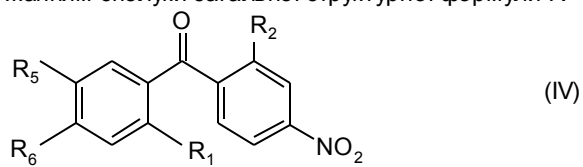
де Hal являє собою галоген, і R_1 , R_5 і R_6 мають значення, вказані в п. 1, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, в металоорганічну проміжну сполуку;

б) переметалування вказаної металоорганічної проміжної сполуки в цинкорганічну проміжну сполуку;

с) взаємодію вказаного цинкорганічної проміжної сполуки з галогенангідридом кислоти загальної структурної формули V



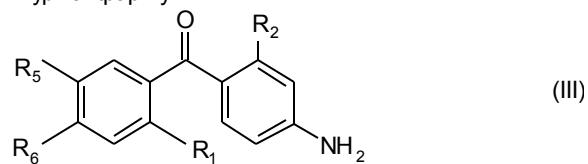
де R_2 має значення, вказані в п. 1, захищений або незахищений, в присутності каталізатора з одержанням сполуки загальної структурної формули IV



де R_1 , R_2 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

d) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R_1 , R_2 , R_5 і R_6 сполуки загальної структурної формули IV з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули IV;

e) відновлення сполуки загальної структурної формули IV зі стадії c) або d) до аміну загальної структурної формули III



де R_1 , R_2 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

f) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R_1 , R_2 , R_5 і R_6 сполуки загальної структурної формули III з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули III;

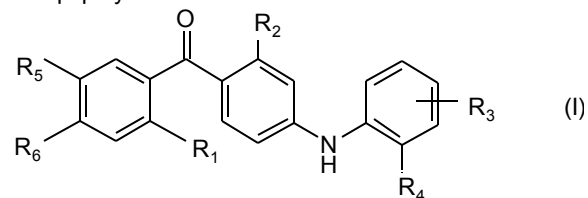
g) взаємодію аміну загальної структурної формули III зі стадії e) або f) із сполукою загальної структурної формули II



де L являє собою трифлат або галоген, R_3 і R_4 мають значення, вказані в п. 1, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, з одержанням сполуки загальної структурної формули I, де R_1 , R_2 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

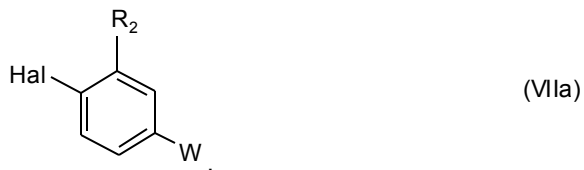
h) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 сполуки загальної структурної формули I зі стадії g) з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули I.

47. Спосіб одержання сполуки загальної структурної формули I



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані в п. 1, який включає наступні стадії:

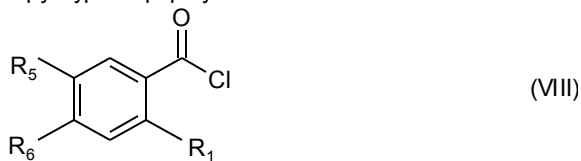
а) перетворення сполуки загальної структурної формули VIIa



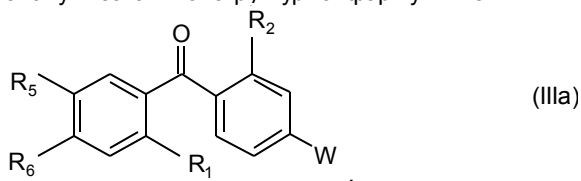
де Hal являє собою галоген, W являє собою галоген або трифлат, і R₂ має значення, вказані в п. 1, захищений або незахищений, в металоорганічну проміжну сполуку;

b) переметалування вказаної металоорганічної проміжної сполуки в цинкорганічну проміжну сполуку;

c) взаємодію вказаної цинкорганічної проміжної сполуки з галогенангідридом кислоти загальної структурної формули VIII



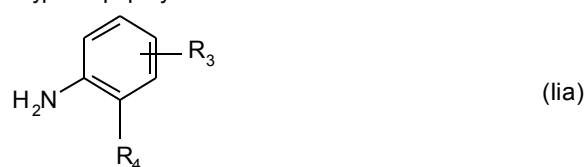
де R₁, R₅ і R₆ мають значення, вказані в п. 1, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, в присутності каталізатора з одержанням сполуки загальної структурної формули IIIa



де W, R₁, R₂, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

d) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп W, R₁, R₂, R₅ і R₆ сполуки загальної структурної формули IIIa з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули IIIa;

e) взаємодію сполуки загальної структурної формули IIIa зі стадії c) або d) з аміном загальної структурної формули IIa



де R₃ і R₄ мають значення, вказані в п. 1, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, з одержанням сполуки загальної структурної формули I, де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

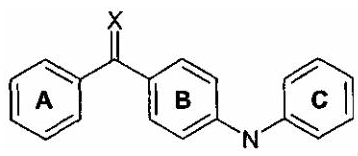
f) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ сполуки загальної структурної формули I зі стадії e) з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули I.

48. Спосіб за п. 46 або 47, де взаємодію на стадії c) проводять в присутності солі міді.

Даний винахід належить до нового типу амінобензофенонів і до їх застосування в терапії.

Амінобензофенони добре відомі як з наукової, так і з патентної літератури.

Так, в [WO 98/32730, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/05744 і WO 01/05745] описані сполуки з кісткою загальної структури



де фенільне кільце C заміщене похідними аміногрупи. Більш того в [WO 01/42189 і WO 02/076447] описані сполуки з подібною структурою, але без азотного замісника в фенільному кільці C. Нарешті, в [WO 01/90074 і WO 02/083622] описані сполуки, в яких фенільні кільця A і C, відповідно, заміщені на гетероцикли.

Зазначається, що сполуки, описані в цих патентних заявках, є інгібіторами секреції інтерлейкіну 1β (IL-1β) і фактора некрозу пухлини α (TNF-α) in vitro, що робить можливим застосування сполук при лікуванні запальних захворювань, в патогенезі

яких відбувається продукування цитокінів. Передбачувано, амінобензофенони проявляють свою дію шляхом інгібування MAP кінрази p38, яка, в свою чергу, інгібує продукування IL-1β і TNF-α.

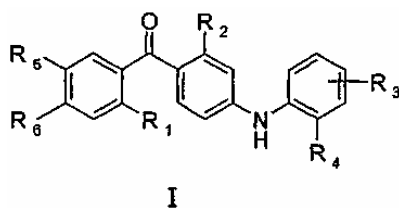
Одержання близьких за структурою амінобензофенонів, які використовуються як барвники для тканин, описано в [Man-Made Text. India (1987), 30 (6), 275-6, Man-Made Text. India (1986), 29 (5), 224-30, і Man-Made Text. India (1985), 28 (11), 425, 427-9, 431].

Несподівано було виявлено, що нові похідні амінобензофенону є сильними інгібіторами секреції інтерлейкіну 1β (IL-1β) і фактора некрозу пухлини α (TNF-α) in vitro і in vivo, що передбачає можливість їх використання при лікуванні і/або профілактиці запальних захворювань і інших станів, в патогенезі яких відбувається секреція і модуляція прозапальних цитокінів.

Було виявлено, що протизапальна дія похідних амінобензофенону за даним винаходом пов'язана з інгібуванням або негативним регулюванням MAP кіназ, більш конкретно, MAP кінзи p38, стрес-активованого білка, який є важливим елементом шляху сигнальної трансдукції, що приводить до продукування прозапальних цитокінів.

Похідні амінобензофенону за даним винаходом, крім того, можуть бути використані при лікуванні ракових або очних захворювань або станів.

Таким чином, даний винахід належить до сполуки загальної формули I



де

R_1 являє собою галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, ціано, $-CONH_2$ або нітро;

R_2 являє собою водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, ціано, $-CONH_2$, феніл або нітро;

R_3 являє собою один або декілька, однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, ціано, карбокси, $CONH_2$, нітро, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкоксикарбоніл;

R_4 являє собою водень, галоген, нітро, R_8 або Y_1R_8 ;

Y_1 являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NR_aC(O)O-$, $-S(O)_2NR_a-$, $-NR_aS(O)_2-$;

R_a , R_b і R_c є однаковими або різними, і кожний являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-8} карбоцикліл, C_{1-12} гетероцикліл або арил, кожний з C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-8} карбоциклілу, C_{1-12} гетероциклілу або арилу необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ;

R_8 являє собою водень, C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероциклілу, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоциклілу, C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-12} карбоциклілу або C_{1-12} гетероциклілу необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ;

R_7 являє собою галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{1-6} гідроксіалкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, C_{1-9} триалкіламоній в поєднанні з аніоном, ціано, азидо, нітро, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-S(O)_2R$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NR_aC(O)R$, $-CONHR'$ або $-CONRR'$, де R і R' є однаковими або різними, і кожний являє собою водень або C_{1-3} алкіл;

один з R_5 і R_6 являє собою $-COOH$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NHNH_2$, Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-6} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{2-6} алкеніл- Y_2R_9 , C_{2-6} алкеніл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, Y_2R_9 - C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , Y_2R_9 - C_{2-6} алкеніл- Y_3R_{10} , C_{3-12} карбоцикліл- Y_2R_9 , C_{3-12} карбоцикліл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-12} гетероцикліл- Y_2R_9 , C_{1-12} гетероцикліл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_2R_9 , C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 , і інший являє собою водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, ціано, $-CONH_2$ або нітро;

6 алкіл- Y_2R_9 , C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл- Y_3R_{10} , C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 , і інший являє собою водень, галоген, гідрокси, меркапто, трифторметил, аміно, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, ціано, $-CONH_2$ або нітро;

за умови, що, коли R_5 або R_6 являє собою феніл, C_{1-5} алкіл або C_{2-3} алкеніл, вказаний R_5 або R_6 заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 (за винятком трьох атомів фтору, коли R_5 або R_6 являє собою метил) або Y_1R_8 ,

за наступної умови, що, коли R_5 або R_6 являє собою $COOH$, Y і не може являти собою $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$ або $-NR_aC(O)O-$, і R_3 або R_4 не може бути нітро,

за наступної умови, що, коли R_2 являє собою водень, один з R_5 або R_6 не може бути воднем або необов'язково заміщеним (C_{3-18} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл або C_{1-7} алкокси);

Y_2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $C(O)NR_aNR_bC(S)NR_c$, $-C(O)NR_aNR_b$ або $S(O)_2NR_a$;

R_9 являє собою C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-12} гетероцикліл, C_{3-12} карбоцикліл- C_{1-10} алкіл або C_{1-12} гетероцикліл- C_{1-10} алкіл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-6} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-6} алкініл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ;

за умови, що, коли Y_2 являє собою $-O-$, $-NR_a-$, $-S-$ або $-C(O)O-$, і R_9 являє собою C_{1-6} алкіл, вказаний C_{1-6} алкіл заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 або Y_3R_{10} ;

Y_3 являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-OC(O)-$ або $-C(O)O-$;

R_{10} являє собою C_{1-10} алкіл- C_{1-12} гетероцикліл, C_{1-10} алкіл- C_{3-12} карбоцикліл, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-12} карбоцикліл або C_{1-12} гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, представленими R_7 ;

або, коли один з R_5 або R_6 являє собою групу $-C(O)NR_aR_9$, R_a і R_9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють C_{1-12} гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з групи, що включає O , S і N , необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, представленими R_7 ;

або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або складного ефіру.

У іншому аспекті винахід належить до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або складний ефір разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм.

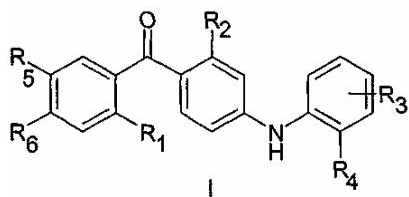
У наступному аспекті винахід належить до способу профілактики, лікування або ослаблення інтенсивності запальних захворювань або станів або очних захворювань або станів, який включає введення пацієнту, якщо це необхідно, ефективної кількості сполуки формули I.

У наступному аспекті винахід належить до способу лікування або ослаблення інтенсивності раку, який включає введення пацієнту, якщо це необхідно, ефективної кількості сполуки формули I.

У ще одному аспекті винахід належить до застосування сполуки формули I при одержанні лікарського засобу для профілактики, лікування або ослаблення інтенсивності запальних захворювань або станів або очних захворювань або станів.

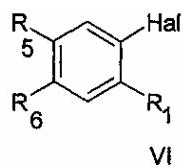
У ще одному аспекті винахід належить до застосування сполуки формули I при одержанні лікарського засобу для лікування або ослаблення інтенсивності раку.

Згідно з ще одним аспектом, винахід належить до способу одержання сполуки загальної структурної формули I



де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, який включає наступні стадії

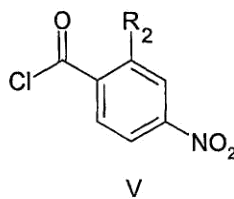
а) перетворення сполуки загальної структурної формули VI



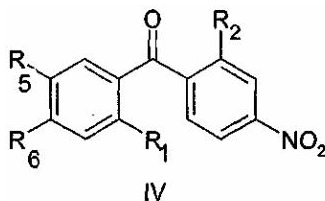
де Hal являє собою галоген і R₁, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, в металоорганічну проміжну сполуку;

б) переметалювання вказаної металоорганічної проміжної сполуки в цинкорганічну проміжну сполуку;

с) взаємодію вказаної цинкорганічної проміжної сполуки з галогенангідридом кислоти загальної структурної формули V



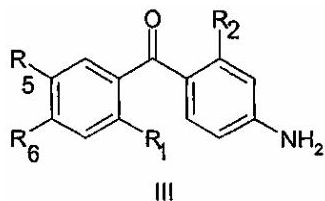
де R₂ має значення, вказані вище, захищений або незахищений, в присутності каталізатора з одержанням сполуки загальної структурної формули IV



де R₁, R₂, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

d) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R₁, R₂, R₅ і R₆ сполуки загальної структурної формули IV з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули IV;

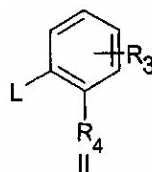
е) відновлення сполуки загальної структурної формули IV зі стадії с) або d) до аміну загальної структурної формули III



де R₁, R₂, R₅ і R₆ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

f) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R₁, R₂, R₅ і R₆ сполуки загальної структурної формули III з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули III;

g) взаємодію аміну загальної структурної формули III зі стадії е) або f) із сполукою загальної структурної формули II

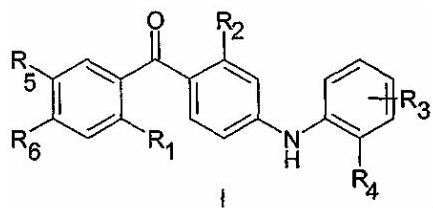


де L являє собою трифлат або галоген, R₃ і R₄ мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, з одержанням сполуки загальної структурної формули I, де

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

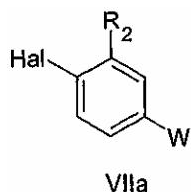
h) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 або R_6 сполуки загальної структурної формули I зі стадії g) з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули I.

Згідно з ще одним аспектом винахід належить до способу одержання сполуки загальної структурної формули I



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, який включає наступні стадії

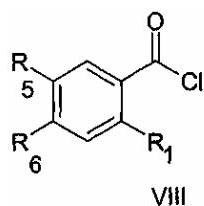
a) перетворення сполуки загальної структурної формули VIIa



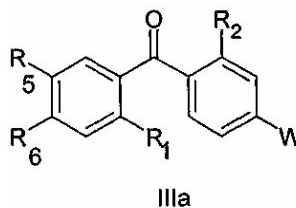
де Hal являє собою галоген, W являє собою галоген або трифлат, і R_2 має значення, вказані вище, захищений або незахищений, в металоорганічну проміжну сполуку;

b) переметалування вказаної металоорганічної проміжної сполуки в цинкорганічну проміжну сполуку;

c) взаємодію вказаної цинкорганічної проміжної сполуки з галогенангідридом кислоти загальної структурної формули VIII



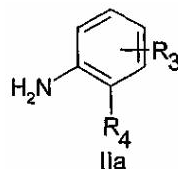
де R_1 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, в присутності каталізатора з одержанням сполуки загальної структурної формули IIIa



де W, R_1 , R_2 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

d) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп W, R_1 , R_2 , R_5 і R_6 сполуки загальної структурної формули IIIa з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули IIIa;

e) взаємодію сполуки загальної структурної формули IIIa зі стадії c) або d) з аміном загальної структурної формули IIa



де R_3 і R_4 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений, з одержанням сполуки загальної структурної формули I,

де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище, кожний з яких незалежно захищений або незахищений;

f) необов'язкове перетворення, захист або видалення захисту одного або декількох замісників або функціональних груп R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 або R_6 сполуки загальної структурної формули I зі стадії e) з одержанням іншої сполуки загальної структурної формули I.

Визначення

У контексті даного винаходу, термін "алкіл" призначений для зазначення одновалентного радикала, який утворюється при видаленні атома водню, що є у будь-якого атома вуглецю, в прямому або розгалуженому алкані. Алкільний ланцюг звичайно містить 1-10 атомів вуглецю, зокрема, 1-6 атомів вуглецю. Термін включає підкласи нормального алкілу (н-алкіл), вторинного і третинного алкілу, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил і ізогексил.

Термін "алкокси" призначений для зазначення радикала формули OR' , де R' являє собою алкіл, як вказано вище, наприклад, метокси, етокси, пропокси, буюкси і так далі.

Термін "гідроксіалкіл" призначений для зазначення алкільного радикала, вказаного вище, де один або декілька атомів водню заміщені на гідрокси.

Термін "алкеніл" призначений для зазначення моно-, ди-, три-, тетра- або пентаненасиченого вуглеводневого радикала, що звичайно містить 2-10 атомів вуглецю, зокрема 2-6 атомів вуглецю,

наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл.

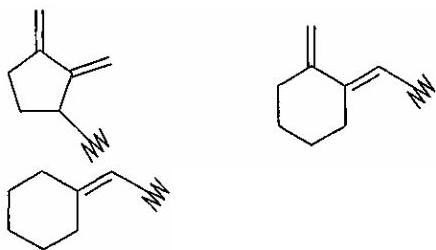
Термін "алкініл" призначений для зазначення вуглеводного радикала, що містить 1-5 потрійних C-C зв'язків, алкіленовий ланцюг звичайно містить 2-10 атомів вуглецю, зокрема 2-6 атомів вуглецю, таких як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл або гексиніл.

Термін "алкоксикарбоніл" призначений для зазначення радикала формули $-\text{COOR}'$, де R' являє собою алкіл, як вказано вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і так далі.

Термін "арил" призначений для включення карбоциклічних ароматичних кільцевих радикалів, зокрема 5- або 6-чл енних кілець, необов'язково конденсованих біциклічних кілець, наприклад, феніл або нафтил.

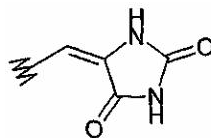
Термін "гетероарил" призначений для включення гетероциклічних ароматичних кільцевих радикалів, зокрема 5- або 6-членних кілець, що містять 1-4 гетероатоми, вибрані з O, S і N, або необов'язково конденсованих біциклічних кілець з 1-4 гетероатомами, наприклад, піридил, тетразоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тієніл, піразиніл, ізотіазоліл, бензімідазоліл і бензофураніл.

Термін "карбоцикліл" включає насичені і ненасичені, необов'язково конденсовані біциклічні карбоциклічні кільця, що звичайно містять 3-12 атомів вуглецю, зокрема 3-8 атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і циклооктил; або C_{3-12} циклоалкенову групу, таку як циклопроп-2-еніл, циклобут-2-еніл, циклопент-2-еніл, циклогекс-3-еніл, циклоокта-4-еніл, циклогекс-3,5-дієніл, інданіл, інденеїл, 1,4-дигідронафтил, феніл і нафтил. Термін "карбоцикліл" також включає циклічні вуглеводні, де один або декілька CH_2 -фрагментів кільця були заміщені на $-\text{C}(\text{O})$ -фрагмент і/або екзоциклічний вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, такий як оксоциклогексил, оксоциклопентил, 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл, 2-оксоциклогекс-3-ен-1-іл і 2-оксоциклогекс-1-ен-1-іл, і



Термін "гетероцикліл" призначений для зазначення насичених або ненасичених, необов'язково конденсованих карбоциклічних кілець, що включають 1-12 атомів вуглецю, зокрема 1-8 атомів вуглецю, і, що включають один або декілька гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, N і S, таких як тетразоліл, триазоліл, піроліл, фураніл, морфоліл, піперазил, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, піролідиніл, піридиніл, піримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, пуриніл, морфолі-

ніл, фураніл, діоксоланіл, тіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, 1,2-дигідрохінолініл, і так далі. Термін "гетероцикліл", таким чином, включає "гетероарил", як вказано вище, і також включає гетероциклічні групи, де один або декілька CH_2 -фрагментів кільця були заміщені на $-\text{C}(\text{O})$ -фрагмент і/або екзоциклічний вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, такий як діоксопіперидиніл, діоксоімідазолідин, діоксогексагідропіримідин, оксопіролідин, 1-оксо-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-іл і



Термін "алкілтіо" призначений для зазначення радикала формули $-\text{SR}$, де R являє собою алкіл, як вказано вище, наприклад, C_{1-10} алкілтіо, C_{1-4} алкілтіо, метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, 2-пропілтіо і так далі.

Термін "алкіламіно" призначений для зазначення радикала формули NHR або $-\text{NR}_2$, де R являє собою алкіл, як вказано вище, і включає, наприклад, метиламіно, диметиламіно, ди-(н-пропіл)аміно, н-бутил(етил)аміно, і так далі.

Термін "галоген" призначений для зазначення фтору, хлору, бромов або йоду.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" призначений для зазначення солей, одержаних взаємодією сполуки формули I з відповідною неорганічною або органічною кислотою, такою як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, азотна, фосфорна, мурашина, оцтова, 2,2-дихлороцтова, адипінова, аскорбінова, L-аспарагінова, L-глутамінова, галактуринової, молочна, малеїнова, L-яблучна, фталева, лимонна, пропіонова, бензойна, глутарова, глюконова, D-глюкуронова, метансульфонова, саліцилова, янтарна, малінова, винна, бензолсульфонова, етан-1,2-дисульфонова, 2-гідроксіетансульфонова кислота, толуолсульфонова, сульфамінова або фумарова кислота. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можуть також бути одержані взаємодією з відповідною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, аміак, або придатними нетоксичними амінами, такими як нижчі алкіламіни, наприклад, триетиламін, гідроксинижчі алкіламіни, наприклад, 2-гідроксіетиламін, біс-(2-гідроксіетил)амін, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламін, або бензиламіни, наприклад, N,N'-добензилетилендіамін і добензиламін, або L-аргінін або L-лізін.

Термін "сольват" призначений для зазначення похідних, що утворюються при взаємодії сполуки, наприклад сполуки формули I, і розчинника, наприклад, спирт, гліцерин або вода, де вказані похідні представлені у вигляді твердої речовини. Коли вода являє собою розчинник, вказані похідні іменують гідратами.

Термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" призначений для зазначення легко гідролізованих складних ефірів, таких як алканойлоксиалкіл, аралканойлоксиалкіл, ароїлоксиалкіл, напри-

клад, ацетоксиметилловий, півалоїлоксиметилловий, бензоїлоксиметилловий ефір і відповідні 1'-оксіетиллові похідні, або алкоксикарбонілоксіалкілові складні ефіри, наприклад, метоксикарбонілоксиметиллові ефіри і етоксикарбонілоксиметиллові ефіри і відповідні 1'-оксіетиллові похідні, або лактонілові складні ефіри, наприклад, фталідилові складні ефіри, або діалкіламіноалкілові складні ефіри, наприклад, диметиламіноетиллові ефіри. Легко гідролізовані складні ефіри включають *in vivo* гідролізовані складні ефіри сполук формули I. Такі складні ефіри можуть бути одержані звичайними способами, відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, способом, описаним в [патенті GB №1490852, включеному в опис як посилання].

"MAP кіназа р38" являє собою стрес-активованний білок кінази, існуючий в декількох ізоформах (р38 α , р38 β , р38 β 2, р38 γ і р38 δ). MAP кіназа р38 активується різними стимулами, включаючи тепловий, хімічний, осмотичний, рН і окислювальний вплив, виключення фактора росту, високий або низький рівень глюкози і ультрафіолетове випромінювання. р38 також стимулюється агентами, які опосередковують первинну фізіологічну реакцію на ураження, інфекцію і запалення, такі як LPS і прозапальні цитокіни IL-1 β , TNF- α , FasL, CD40L і TGF- β . Як і інші MAP кінази, р38 фосфорилується кіназами, включаючи MKK3, MEK6 і MKK6, на треоніні і тирозині в петлі активації (Thr-Хаа-Тур), близькому до ATP і сайту скріплення субстрату. У свою чергу, р38 фосфорилує і активує серин-треонін протеїнкінази MAPKAP кіназу-2, MAPKAP кіназу-3, MAPKAP кіназу-5, MNK-1 і MSK-1. Було встановлено, що активація р38 регулює біосинтез цитокінів в різних типах клітин або безпосередньо шляхом фосфорилування і активування факторів транскрипції, залучених до експресії цитокінів, або опосередковано, наприклад, фосфорилуванням MSK-1, яка, коли вона активована, активує транскрипцію фактора CREB. Було також показано, що деякі піридинілімідазоли, наприклад, SB203580, які інгібують р38, інгібують продукування IL-1 β і TNF- α з LPS-оброблених моноцитів людини. Таким чином, був зроблений висновок про те, що р38 можливо представляє дуже цікавий об'єкт для розробки протизапальних сполук [ср., JC Lee et al., Immunopharmacology 47, 2000, pp. 185-201 і посилання, розглянуті там; PR Young, "Specific Inhibitors of p38 MAP kinase" в Signaling Networks and Cell Cycle Control: The Molecular Basis of Cancer і Other Diseases, JS Gutkind (Ed.), Humana Press, Inc., Totowa, NJ, і посилання, розглянуті там].

Є декілька повідомлень по MAP кіназі р38 і запальним цитокінам відносно клітинного росту і апоптозу, таким як проліферація пухлини і метастазування. Хоч точний механізм регуляції опосередкованого MAP кіназою р38 росту клітин не відомий, вважають, що MAP кіназа р38 можливо представляє дуже цікавий об'єкт для розробки протиракових лікарських засобів [S Nakada et al., Anticancer Research 21(1A), 2001, pp. 167-171 і посилання, вказані там; C Denkert et al., Cancer Letters 195(1), 2003 pp. 101-109 і посилання, вказані там].

Сполуки формули I можуть містити асиметрично заміщені (хіральні) атоми вуглецю і вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки, що може приводити до утворення ізомерних форм, наприклад, енантіомерів, діастереомерів і геометричних ізомерів. Даний винахід належить до всіх таких ізомерів, як в чистому виді, так і у вигляді їх сумішей. Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук за винаходом можуть бути одержані з використанням способів, відомих в даній галузі. Діастереомери можуть бути розділені методами фізичного розділення, такими як селективна кристалізація, і хроматографічними методами, наприклад, рідинна хроматографія з використанням нерухомих хіральних фаз. Енантіомери можуть бути відділені один від одного за допомогою селективної кристалізації їх діастереомерних солей з оптично активними кислотами. Альтернативно, енантіомери можуть бути розділені хроматографічними методами з використанням нерухомих хіральних фаз. Вказані чисті стереоізомерні форми можуть також бути одержані з відповідних чистих стереоізомерних форм придатних вихідних речовин, за умови, що взаємодія відбувається стереоселективно або стереоспецифічно. Якщо необхідним є конкретний стереоізомер, переважно, вказану сполуку синтезують стереоселективними або стереоспецифічними способами одержання. У цих способах переважно використати хіральні чисті вихідні матеріали. Подібним же чином, чисті геометричні ізомери можуть бути одержані з відповідних чистих геометричних ізомерів придатних вихідних сполук. Суміш геометричних ізомерів звичайно проявляє різні фізичні властивості, і вони можуть, таким чином, бути розділені стандартними способами хроматографії, добре відомими в даній галузі.

Переважні варіанти сполуки формули I

У даному винаході за переважним варіантом сполук формули I, R₁ може являти собою галоген, трифторметил, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси або нітро. Зокрема, R₁ може являти собою метил, етил, метокси, етокси, бром, фтор або хлор.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R₂ може являти собою водень, галоген, аміно, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкокси. Зокрема, R₂ може являти собою водень, метил, етил, метокси, етокси, бром, фтор або хлор.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R₃ може являти собою водень, галоген, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкокси. Зокрема, R₃ може являти собою водень, метил, етил, метокси, етокси, бром, фтор або хлор.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R₃ являє собою один замісник. Зокрема, R₃ може бути в мета-положенні відносно R₄ і в пара-положенні відносно -NH, або R₃ може бути в мета-положенні відносно R₄ і в орто-положенні відносно -NH, або R₃ може бути в орто-положенні відносно R₄ і в мета-положенні відносно -NH.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, один з R₃ і R₄ може являти собою фтор.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, Y₁ може являти собою -O-, -NR_a-, -NR_aC(O)NR_b-, -NR_aC(O)-, -C(O)NR_a-, -NR_aC(O)O- або -NR_aS(O)₂-.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_8 може являти собою C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл або C_{1-6} гетероцикліл.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_4 може являти собою C_{1-4} алкіл, аміно, галоген, нітро, $-NHC(O)O-C_{1-4}$ алкіл, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкіл, $-NHC(O)-C_{1-4}$ алкіл- $COOH$, $-NHC(O)NH-C_{1-4}$ алкіл- OH , $-CH=CH-C_{1-4}$ алкіл- NH_2 , $-NHC(O)NH-C_{1-4}$ алкіл, $-NHC(O)NH-C_{1-6}$ циклоалкіл, $-NHC(O)CF_3$ або $-NHC(O)O-C_{1-6}$ циклоалкіл. Зокрема, R_4 може являти собою метил, етил, аміно, бром, фтор, хлор, нітро, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2COOH$, $-NHC(O)NHCH_2CH_2OH$, $-CH=CHCH_2NH_2$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-NHC(O)NH$ -циклогексил, $-NHC(O)CF_3$ або $-NHC(O)O$ -циклопентил.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_7 може являти собою галоген, гідрокси, аміно, $-S(O)_2CH_3$, трифторметил, ціано, C_{1-4} гідроксіалкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілітіо, C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніл, $-COOH$, $-CONH_2$, $-S(O)_2NH_2$, азидо, $-CONR'$ або $-CONRR'$, де R і R' мають значення, вказані вище. Зокрема, R_7 може являти собою метил, етил, метокси, етокси, гідрокси, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, диметиламіно, етиламіно, аміно, $-COOH$, фтор, хлор, бром, $-CONH_2$, $-S(O)_2NH_2$, азидо, метилтіо, $-S(O)_2CH_3$, трифторметил, ціано або гідроксиметил.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, один з R_5 і R_6 може являти собою Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-4} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{2-4} алкеніл- Y_2R_9 , C_{2-4} алкеніл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, $Y_2R_9-C_{1-4}$ алкіл- Y_3R_{10} , $Y_2R_9-C_{2-4}$ алкеніл- Y_3R_{10} , C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{1-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщені R_7 , C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, $-COOH$, $-C(O)NHNH_2$ або $-C(O)NHNH_2$, і інший може являти собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси. Зокрема, R_5 і R_6 являє собою Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{1-4} алкіл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, C_{2-4} алкеніл- Y_2R_9 , C_{2-4} алкеніл- $Y_2R_9Y_3R_{10}$, $Y_2R_9-C_{1-4}$ алкіл- Y_3R_{10} , $Y_2R_9-C_{2-4}$ алкеніл- Y_3R_{10} , C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-4} алкіл- Y_2R_9 , C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{1-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщені R_7 , C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, $-COOH$, $-C(O)NHNH_2$ або $-C(O)NHNH_2$, і R_6 являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси. Зокрема, R_5 і R_6 являє собою Y_2R_9 , $Y_2R_9Y_3R_{10}$, феніл, метил феніл, метил, пропеніл, феніл- Y_2R_9 , метил- Y_2R_9 , тетразол, етиніл, триазол, тіадіазол, дигідрооксазол, триазол- Y_2R_9 , $-COOH$, $-C(O)NHNH_2$ або $-C(O)NHNH_2$, і інший являє собою водень, фтор, хлор, метил або метокси.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_5 являє собою водень.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_6 являє собою водень.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, коли R_2 являє собою водень і один з R_5 або R_6 не являє собою водень або необов'язково заміщений (C_{3-18} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл або C_{1-7} алкокси), вказаний

необов'язковий замісник (C_{3-18} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл або C_{1-7} алкокси) являє собою C_{3-18} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл або C_{1-7} алкокси, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{3-18} гетероциклілу або $-NR_xR_y$, де R_x і R_y незалежно являють собою водень або C_{1-7} алкіл,

де останні з вказаних замісників C_{1-7} алкіл, C_{1-7} алкокси, C_{3-18} гетероцикліл або $-NR_xR_y$ можуть бути далі заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{3-18} гетероциклілу або $-NR_xR_y$, де R_x і R_y мають значення, вказані вище.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, Y_2 може являти собою $-O-$, $-NR_a-$, $-NR_aC(O)NR_b-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)NR_aO-$, $-C(O)-$, $-NR_aC(O)O-$, $-NR_aS(O)_2-$, $-C(O)NR_aNR_b-$ або $S(O)_2NR_a-$.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, Y_3 може являти собою $-O-$, $-NR_aC(O)-$, $-C(O)NR_a-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ або $-NR_aC(O)O-$.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_9 може являти собою C_{1-4} алкіл- C_{1-6} гетероцикліл, C_{1-4} алкіл- C_{3-6} карбоцикліл, C_{1-6} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, C_{1-6} гетероцикліл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} гетероцикліл- C_{1-6} алкіл, C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-4} алкеніл або C_{3-6} карбоцикліл- C_{2-4} алкініл. Зокрема, R_9 може являти собою C_{1-4} гетероцикліл, C_{1-6} алкіл, C_{1-3} алкіл- C_{1-3} гетероцикліл, C_{6-10} карбоцикліл, C_{1-3} алкіл- C_6 карбоцикліл, C_3 алкеніл, C_6 карбоцикліл- C_1 алкіл, C_6 карбоцикліл- C_3 алкеніл або C_6 карбоцикліл- C_2 алкініл. Зокрема R_9 може являти собою C_{1-4} гетероцикліл, C_{1-6} алкіл, C_{1-3} алкіл- C_{1-5} гетероцикліл, C_{6-10} карбоцикліл, C_{1-3} алкіл- C_6 карбоцикліл, C_3 алкеніл, C_6 карбоцикліл- C_1 алкіл, C_6 карбоцикліл- C_3 алкеніл або C_6 карбоцикліл- C_2 алкініл. Більш конкретно, R_9 може представляти морфолініл, пропілморфолініл, піперазиніл, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, гексил, ізопропіл, диметилпропіл, метилтетрагідрофураніл, метилпіридиніл, етилпіперазиніл, циклогексил, пропілоксопіролідініл, бензил, метилциклогексил, пропілфеніл, етилфеніл, етилморфолініл, аліл, етилфураніл, феніл, метилдіоксоїмідазолідиніл, діоксогексагідропіримідиніл, тіазоліл, метилфеніл, етилфеніл, метилдіоксоланіл, метилтіазоліл, пропенілфеніл, метилфураніл, тіофеніл, тетрагідропіраніл або етинілфеніл.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_{10} може являти собою C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-8} карбоцикліл або C_{1-6} гетероцикліл. Зокрема, R_{10} може являти собою метил, етил, метакрил, трет-бутил, тетрагідропіраніл або етеніл.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, вказаний гетероцикл або гетероцикліл, як зазначено вище, може містити один або два атоми кисню або один атом сірки, і/або до двох атомів азоту, або три, або чотири атоми азоту, де необов'язково один або два CH_2 фрагменти кільця заміщений/заміщені одним або двома $-C(O)-$ фрагментами відповідно.

За ще одним переважним варіантом сполук формули I, R_a , R_b або R_c незалежно являють со-

бою водень, метил, етил, 2-гідроксietил або 2-метоксietил.

Конкретні приклади сполук формули I можуть бути вибрані з групи, що включає

[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 101),

[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]метанон (сполука 102),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-метокси-4,N-диметилбензамід (сполука 103),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 104),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4,N-диметил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 105),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 106),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід (сполука 107),

[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-{5-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-карбоніл]-2-метилфеніл}метанон (сполука 108),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-4-ілметилбензамід (сполука 109),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-2-ілметилбензамід (сполука 110),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (сполука 111),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 112),

3-[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 113),

3-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 114),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 115),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 116),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 117),

3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 118),

3-[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 119),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 120),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4,N-диметилбензамід (сполука 121),

етилловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 122),

етилловий ефір {3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 123),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 124),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 125),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 126),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(6-гідроксигексил)-4-метилбензамід (сполука 127),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 128),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізобутил-4-метилбензамід (сполука 129),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 130),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 131),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]бензамід (сполука 132),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-диметиламіноетил)-4-метилбензамід (сполука 133),

2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 134),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-цис-(4-гідроксциклогексил)-4-метилбензамід (сполука 135),

3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-транс-(4-гідроксциклогексил)-4-метилбензамід (сполука 136),

трет-бутиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етил)карбаїнової кислоти (сполука 137),

N-(2-аміноетил)-3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 138),

(2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтова кислота (сполука 139),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метоксибензамід (сполука 140),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 141),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 142),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 143),

N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 144),

N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 145),

N-бензил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 146),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 147),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 148),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 149),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметил-4-метилбензамід (сполука 150),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 151),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 152),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 153),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропіл)бензамід (сполука 154),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 155),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метилбензамід (сполука 156),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метилбензамід (сполука 157),

етировий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 158),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-гідроксибутил)-4-метилбензамід (сполука 159),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідрокси-1,1-диметилбутил)-4-метилбензамід (сполука 160),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензамід (сполука 161),

(R)-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметил-3-метилбутил)-4-метилбензамід (сполука 162),

3-[4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 163),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 164),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 165),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метилбензамід (сполука 166),

метировий ефір 5-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}-4-оксопентанової кислоти (сполука 167),

N-[(2-карбамоїлетилкарбамоїл)метил]-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 168),

етировий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 169),

N-аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 170),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-сульфамоїлетил)бензамід (сполука 171),

N-(2-ацетиламіноетил)-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 172),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 173),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 174),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 175),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 176),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-фенетилбензамід (сполука 177),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метоксибензамід (сполука 178),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензамід (сполука 179),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метоксибензамід (сполука 180),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метилбензамід (сполука 181),

етировий ефір {3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 182),

етировий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 183),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N,N-біс-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 184),

3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N,N-біс-(2-метоксіетил)бензамід (сполука 185),

3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 186),

3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 187),

3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 188),

3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 189),

3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 190),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 191),
 3-[2-хлор-4-(3,5-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 192),
 3-[2-хлор-4-(3-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 193),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 194),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 195),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 196),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 197),
 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 198),
 N-карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 199),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 200),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 201),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 202),
 N-карбамоїлметил-3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензамід (сполука 203),
 4-хлор-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід (сполука 204),
 етиловий ефір (2-{3-хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)карбамінової кислоти (сполука 205),
 3-[2-хлор-4-(2-пропіоніламінофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 206),
 3-[4-(2-ацетиламінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 207),
 N-(2-{3-хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)моноамід янтарної кислоти (сполука 208),
 3-(2-хлор-4-{2-[3-(2-гідроксіетил)уреїдо]феніламіно}бензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 209),
 [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 210),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]феніл]метанон (сполука 211),
 [4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 212),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]феніл]метанон (сполука 213),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 214),

[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропокси]феніл]метанон (сполука 215),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 216),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 217),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 218),
 [4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 219),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]феніл]метанон (сполука 220),
 [4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 221),
 [4-(2-азидетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 222),
 [4-(2-аміноетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 223),
 [4-(2-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]феніл]метанон (сполука 224),
 {4-[2-(3-амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл}-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]феніл]метанон (сполука 225),
 {4-[2-(3-амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл}-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 226),
 1-(2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 227),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-етилсечовина (сполука 228),
 1-(5-бром-2-(3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 229),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-циклогексилсечовина (сполука 230),
 1-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 231),
 1-(5-бром-2-(3-хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 232),
 N-[5-бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]моноамід янтарної кислоти (сполука 233),
 (4-алілокси-2-метилфеніл)-[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 234),

N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}ацетамід (сполука 235),

1-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}-3-етилсечовина (сполука 236),

етиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбамінової кислоти (сполука 237),

N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}-2,2,2-трифторацетамід (сполука 238),

N-{2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}моноамід янтарної кислоти (сполука 239),

циклопентиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбамінової кислоти (сполука 240),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метоксипропіонамід (сполука 241),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}пропіонамід (сполука 242),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-(2-метоксіетоксі)ацетамід (сполука 243),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-морфолін-4-ілпропіонамід (сполука 244),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-гідроксипропіонамід (сполука 245),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фуран-2-ілпропіонамід (сполука 246),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-гідроксибензамід (сполука 247),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід (сполука 248),

{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід 2,6-діоксогексагідропіримідин-4-карбонової кислоти (сполука 249),

2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамоїл}етиловий ефір акрилової кислоти (сполука 250),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метилсульфанілпропіонамід (сполука 251),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метансульфонілпропіонамід (сполука 252),

{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід етансульфонової кислоти (сполука 253),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-4-метоксибензолсульфонамід (сполука 254),

N-(5-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сульфамойл)-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід (сполука 255),

5-ацетил-2-хлор-N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}бензолсульфонамід (сполука 256),

{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід нафталін-2-сульфонової кислоти (сполука 257),

N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-С-фенілметансульфонамід (сполука 258),

2-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)етиловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 259),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(2-гідроксіетил)сечовина (сполука 260),

етиловий ефір (3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)оцтової кислоти (сполука 261),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-метоксифеніл)сечовина (сполука 262),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-триформетилфеніл)сечовина (сполука 263),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-пропілсечовина (сполука 264),

етиловий ефір 3-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)пропіонової кислоти (сполука 265),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-циклогексилсечовина (сполука 266),

1-аліл-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 267),

1-бензил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 268),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-етилсечовина (сполука 269),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенілсечовина (сполука 270),

1-бутил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 271),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенетилсечовина (сполука 272),

метиловий ефір 2-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)бензойної кислоти (сполука 273),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-ціанофеніл)сечовина (сполука 274),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-ізопропілсечовина (сполука 275),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(4-метоксифеніл)сечовина (сполука 276),

бензиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 277),
 аліловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 278),
 етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 279),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксибутиламіно)-2-метилфеніл]метанон (сполука 281),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3'-гідроксиметил-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (сполука 282),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3'-гідрокси-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (сполука 283),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(4'-метокси-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (сполука 284),
 N-{3'-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбіфеніл-3-іл}ацетамід (сполука 285),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(4-метил-3'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)метанон (сполука 286),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3',4',5'-трифтор-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (сполука 288),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3',4'-диметокси-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (289),
 3'-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбіфеніл-3-карбонітрил (сполука 290),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 291),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід (сполука 292),
 N-аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфонамід (сполука 293),
 N-(2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфоніламіно}етил)ацетамід (сполука 294),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-пропілбензолсульфонамід (сполука 295),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 296),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 297),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 298),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 299),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 300),

[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 301),
 [5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 302),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 303),
 [4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 304),
 [2-аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 305),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 306),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 307),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 308),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 309),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 310),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 311),
 [4-(2,4-дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 312),
 [2-аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 313),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 314),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 315),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 316),
 2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-метил феніл аміно)бензоїл]-4-фторфенокси}-N-метилацетамід (сполука 317),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 318),
 2-{3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-фторфенокси}-N,N-диметилацетамід (сполука 319),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 320),
 [2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 321),
 [2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 322),

[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 323),

[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 324),

[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 325),

[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 326),

[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 327),

[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-[2-хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 328),

(±)-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-[2-хлор-5-(2,3-дигідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 329),

[5-(3-бромпропокси)-2-хлорфеніл]-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 330),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-гідроксиметил-2-метилфеніл]метанон (сполука 331),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-хлорметил-2-метилфеніл]метанон (сполука 332),

(5-азидометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 333),

(5-амінометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 334),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-5-гідроксиметил-2-метоксифеніл]метанон (сполука 335),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензиловий ефір оцтової кислоти (сполука 336),

N-трет-бутоксис-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 337),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-метокси-4-метилбензамід (сполука 338),

N-бутоксис-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 339),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметокси-4-метилбензамід (сполука 340),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-метилтіазол-4-ілметокси)бензамід (сполука 341),

N-бензилоксис-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 342),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-метоксибензилокси)-4-метилбензамід (сполука 343),

N',N'-диметилгідазид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 344),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-морфолін-4-ілбензамід (сполука 345),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-гідрокси-4-метилбензамід (сполука 346),

4-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-3-метилбензамід (сполука 347),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропеніл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 348),

метиловий ефір 4-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбонової кислоти (сполука 349),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-фуран-2-ілметил-4-метилбензамід (сполука 350),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксифеніл)-4-метилбензамід (сполука 351),

метиловий ефір 2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензойної кислоти (сполука 352),

метиловий ефір 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 353),

4-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбонова кислота (сполука 354),

2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензойна кислота (сполука 355),

3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-[2-(2-гідроксіетилкарбамоїл)феніл]-4-метилбензамід (сполука 356),

(2-гідроксіетил)амід 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 357),

[2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 358),

[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-етиніл-2-метилфеніл]метанон (сполука 359),

[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-5-{1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл}феніл]метанон (сполука 360),

[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[5-{1-(2-гідроксіетил)-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл}-2-метилфеніл]метанон (сполука 361),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-етиніл-2-метилфеніл]метанон (сполука 362),

гідазид 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 363),

гідазид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 364),

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїл]-4-етил-3-тіосемікарбазид (сполука 365),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(5-етиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 366),

[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 367),

етилловий ефір 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-оксопропіонової кислоти (сполука 368),
 [2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 369).
 3-{2-хлор-4-[2-(3-етилуреїдо)феніламіно]бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 370),
 3-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 417),
 3-[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 420),
 3-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 422),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 424),
 2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 425),
 3-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 426),
 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 432),
 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 437),
 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 443),
 3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 446),
 3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 449),
 3-(2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 457),
 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензойна кислота (сполука 459),
 [2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокс)етокси]феніл]метанон (сполука 472),
 [4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокс)етокси]феніл]метанон (сполука 473),
 [4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-2-{метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл}метанон (сполука 477),
 [4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 481),
 [4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 485),
 [2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 518),
 [2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 519) і

[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 520).

На доповнення до визначення R₄, представленого вище, передбачається, що R₄ може означати замісники, які містяться у визначенні R₆ в [WO 03/018535, зміст якої повністю включений у вигляді посилання].

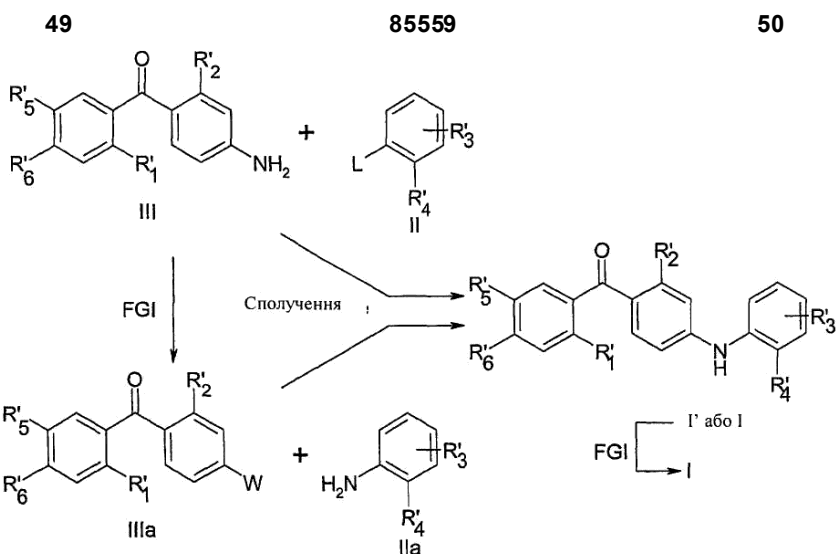
Додатково передбачається, що сполуки формули I можуть бути N-заміщеними по аміногрупі між кільцями B і C структури ядра, з використанням замісників, по суті, як описано в попередній [заявці США №60/434798, зміст якої повністю включений у вигляді посилання].

Способи одержання

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані різними способами, добре відомими фахівцям в галузі органічного синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані, використовуючи способи, описані нижче, а також способами, відомими в галузі синтетичної органічної хімії або їх варіантами, які зрозумілі фахівцям в даній галузі. Переважні способи включають описані нижче, але ними не обмежуються.

Сполуки формули I можуть бути одержані з використанням реакцій і методів, описаних в даному розділі. Реакції проводять в розчинниках, які є придатними для використовуваних реагентів і матеріалів, і які є придатними для здійснення перетворень. Також потрібно врахувати, що в способах синтезу, описаних нижче, всі представлені умови реакції, включаючи вибір розчинника, атмосфері взаємодії, температури взаємодії, тривалість експерименту і методи обробки, вибрані як стандартні умови реакції, які можуть бути легко визначені будь-яким фахівцем в даній галузі. Будь-якому фахівцеві в галузі органічного синтезу зрозуміло, що функціональна група, яка є в різних положеннях молекул, що використовуються як вихідна речовина або проміжні сполуки в синтезах, повинна бути сумісна з передбачуваними реагентами і реакціями. Не всі сполуки формули I, що охоплюються даним класом, можуть бути сумісні з деякими реакційними умовами, необхідними для деяких описаних способів. Такі обмеження замісників або функціональних груп, які є сумісними з реакційними умовами, будуть легко зрозумілі будь-якому фахівцеві в даній галузі, і можуть бути використані альтернативні способи.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані способом, що включає поєднання аміну формули III з трифлатом або галогенідом, таким як бромід, йодид, фторид, хлорид формули II, як показано на малюнку 1; або альтернативно способом, що включає поєднання аміну формули IIa з трифлатом або галогенідом, таким як бромід або йодид формули IIIa, як показано на схемі 1; де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ є такими, як визначено вище; однак будь-який замісник або функціональна група, яка є потенційно реакційноздатною в реакції поєднання, може бути захищеною перед проведенням реакції сполучення, а потім захисні групи видаляються.



L: Br, I, OSO₂CF₃ або F і Cl (в конкретних випадках, наприклад, коли R'₄ являє собою EWG, як NO₂);
W: Br, I або OSO₂CF₃;
FGI: взаємне перетворення функціональних груп;
R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ і R'₆ відповідають R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆, відповідно, або будь-якій придатній FG (функціональній групі), яка може перетворюватися в R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆.
Схема 1

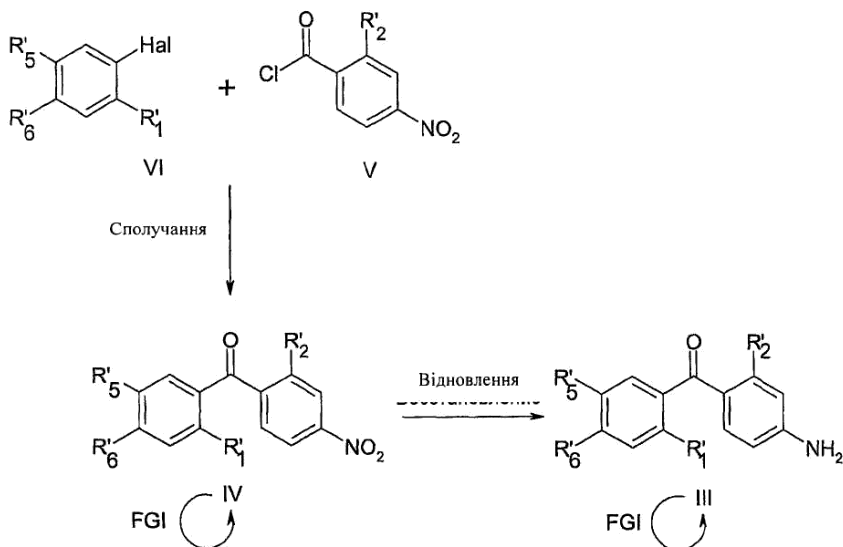
Реакцію сполучання здійснюють з використанням методу одержання дифеніламінів, добре відомого будь-якому фахівцеві в галузі органічного синтезу. Переважним способом є метод амінування, каталізований паладієм, який включає поєднання аміну з арилгалогенідом (або арилтрифлатом) в присутності основи, придатного джерела Pd і придатного фосфінового ліганду в інертному розчиннику.

У даному способі можуть використовуватися різні сполуки паладію, необмежувальними прикладами є ацетат паладію(II), хлорид паладію(II), бромід паладію(II), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), трис(дифенілденацетон)дипаладій(0). Переважні фосфінові ліганди включають, але цим не обмежуються, рацемічний або нерасемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (далі згадується як BINAP), три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, біс(2-дифенілфосфіно)[феніловий]ефір (DPErphos), 2-дициклогексилфосфаніл-2'-диметиламінобіфеніл, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл і 9,9-диметил-4,6-біс(дифенілфосфіно)ксантен (Xantphos). Кількість паладію і ліганду, що використовується в цьому каталітичному способі, може звичайно знаходитися в межах від 0,1 до 10 мол.% відносно кількості ароматичного галогеніду, що використовується, (або трифлату). Зокрема, було показано, що трет-бутоксид натрію (NaOt-Bu) і карбонат цезію (Cs₂CO₃) є переважними основами в даному способі, однак можуть використовуватися також і інші основи. Реакцію звичайно проводять при підвищених температурах (80-120°C) в інертних розчинни-

ках, таких як 1,4-діоксан, толуол, бензол і тетрагідрофуран, в інертній атмосфері, наприклад в аргоні або азоті.

Коли R'₄ являє собою електроноакцепторну групу (EWG), таку як нітро або ціано, вищезгадане сполучання можна здійснювати не каталітично в присутності сильних основ, таких як трет-бутоксид калію або натрію. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі або вище (20-200°C) в апротонних розчинниках, таких як диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамід (ДМФ) або N-метилпіролідіон (NMP) в інертній атмосфері, наприклад в аргоні або азоті.

Сполуки загальної формули III за даним винаходом можуть бути одержані декількома способами, відомими фахівцям в галузі органічного синтезу. Одна з послідовностей реакцій, що використовуються, показана на схемі 2. Ключова стадія включає сполучання галогеніду, переважно йодиду або броміду формули VI з хлорангідридом кислоти загальної формули V з одержанням бензофенону загальної формули IV. Бензофенон IV може бути потім відновлений до відповідного аміну загальної формули III обробкою стандартними відновлювальними агентами. Приклади таких відновлювальних агентів включають, але цим не обмежуються, дигідрат хлориду олова, водень, форміат амонію або гідразингідрат і каталітична кількість паладію на вугіллі. Реакцію сполучання можна здійснювати шляхом перетворення галогеніду (VI) в реакційноздатну металоорганічну проміжну сполуку, наприклад, обробкою ізопропілмагнійхлоридом, з одержанням відповідного похідного магнію, або обробкою н-бутиллітієм з одержанням відповідного похідного літію.



Hal: I або Br;

FGI: взаємне перетворення функціональних груп;

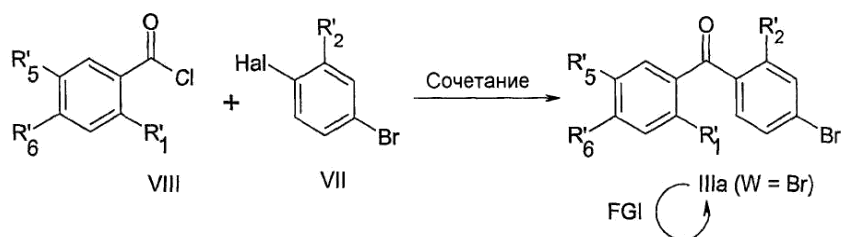
R'1, R'2, R'5 і R'6 відповідають R1, R2, R5 і R6, відповідно, або будь-якій відповідній FG (функціональній групі), яка може бути перетворена в R1, R2, R5 і R6.

Схема 2

Реакційну активність цієї металоорганічної проміжної сполуки далі змінювали шляхом переметалювання, наприклад, з цинком, обробкою ZnCl_2 , ZnBr_2 або ZnI_2 . Потім цю цинкорганічну сполуку зв'язували з галогенангідридом, таким як хлорангідрид загальної формули V, в присутності або за допомогою каталітичної кількості комплексу паладію(0). Приклади таких каталізаторів паладію включають, але цим не обмежуються, тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0), тетра-кис(трифенілларсин)паладій(0), дихлор-біс(трифенілфосфін)паладій(II) або бензилхлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II). Альтернативно, цинкорганічну сполуку зв'язували з галогенангідридом, таким як хлорангідрид, загаль-

ної формули V, в присутності, або опосередковано, еквімолярної, або майже стехіометричної, або каталітичної кількості (відносно V), такої як 0,1-99 мол.%, наприклад 0,5-10 мол.%, наприклад 1-5 мол.%, наприклад 2-3 мол.% солей міді (I) або (II), таких як ацетат міді (II) або розчинний комплекс $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ або $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiBr}$. Реакцію сполучання звичайно проводять при кімнатній температурі в інертних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, толуол, бензол і тетрагідрофуран, в інертній атмосфері, наприклад в атмосфері аргону або азоту.

Сполуки загальної формули IIIa за даним винаходом можуть бути одержані способами, аналогічними способам перехресного сполучання з участю цинку, як показано на схемі 3



Hal: I або Br;

FGI: взаємне перетворення функціональних груп;

R'1, R'2, R'5 і R'6 заміщує Rb R2, R5 і R^A відповідно, або будь-яку придатну FG (функціональну групу), яка може перетворюватися в Rb R2, R5 і R^A.

Схема 3

Сполуки за даним винаходом можуть в конкретних випадках бути одержані шляхом простого взаємоперетворення функціональних груп (FGI), тобто стандартним способом, відомим фахівцям в галузі органічного синтезу, де функціональна група в сполуках загальної формули I або Г перетворюється в іншу функціональну групу за одну або декілька стадій синтезу, з одержанням нової сполуки загальної формули I. Приклади таких способів включають, але цим не обмежуються, гідроліз

складного ефіру з одержанням кислоти в основних умовах, видалення захисних метильних ефірних груп з утворенням фенолу шляхом обробки, наприклад, трибромідом бору (BBr_3), і каталітичне гідронування олефіну з одержанням насиченого вуглеводню. Не обмежуючі приклади таких перетворень описані в [роботі "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH 1989, яка включена в опис як посилання], і в загальних способах. Зокрема, застосування звичайних захисних груп в

одній або декількох стадіях синтезу може бути зручним для синтезу сполук загальної формули I. Приклади таких звичайних захисних груп включають, але цим не обмежуються, метильні, етильні, трет-бутильні або бензильні складні ефіри як захисні групи гідроксигруп; прості тетрагідропіранілові або силілові ефіри як захисні групи гідроксигруп.

Як показано на схемі 2 і 3, кожна проміжна сполука може бути перетворена способом FGI, як описано вище, з одержанням нової сполуки з такою ж загальною формулою (наприклад, гідроксигрупа може бути захищена у вигляді трет-бутилдиметилсилілового ефіру). Цей приклад наведений тільки з метою ілюстрації можливості модифікації синтезу, і, загалом, описана послідовність способів є тільки одним з багатьох можливих шляхів синтезу сполук за даним винаходом. Тобто, це може бути більш переважним в деяких випадках для зміни послідовності процесів, описаних вище. Описана послідовність процесів не розглядається як така, що обмежує одержання сполук за даним винаходом загальної формули I, і зміна реакційної послідовності може бути очевидною альтернативою для фахівця в галузі органічного синтезу. Цей аспект винаходу може бути особливо корисним в синтезі сполук з різними замісниками в R₄, R₅ і R₆ групах. Легко доступні проміжні сполуки можуть служити відправною точкою для синтезу різних груп сполук, що охоплюються загальною формулою I.

Фармацевтичні композиції

У іншому аспекті винахід належить до фармацевтичної композиції, яка містить як активний компонент сполуку формули I разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, носієм або наповнювачем. Далі, винахід належить до застосування сполуки формули I при одержанні лікарського засобу для профілактики, лікування або ослаблення інтенсивності запальних захворювань або станів.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути у вигляді стандартної лікарської форми, такої як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, еліксири, сиропи, емульсії, ампули, свічки або парентеральні розчини або суспензії; для перорального, парентерального, очного, черезшкірного, внутрішньосуглобового, місцевого, пульмонального, назального, букального або ректального введення або будь-яким іншим способом, придатним для препарату антизапальних сполук, і відповідно до прийнятої практики, наприклад, як описано в [Remington: The Science i Practice of Pharmacy, 19th Ed., Mack Publishing Company, 1995]. У композиції за винаходом активний компонент може бути присутнім в кількості від близько 0,01 до близько 99%, наприклад від 0,1% до близько 10%, по масі композиції.

Для перорального введення у вигляді таблетки або капсули, сполука формули I може бути відповідним чином об'єднана з пероральним нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода або тому подібне. Більш того, якщо це доречно, до суміші можуть бути додані придатні зв'язуючі речовини, мастильні речовини, розпушувальні речовини, ароматизуючі речовини і барвники. Придатні зв'язуючі речовини

включають, наприклад, лактозу, глюкозу, крохмаль, желатин, аравійську камедь, трагакантову камедь, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, віск або тому подібне. Мастильні речовини включають, наприклад, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію або тому подібне. Розпушувальні речовини включають, наприклад, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу або тому подібне. Додаткові ексципієнти для капсул включають макрогол або ліпіді.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, активну сполуку формули I змішують з одним або декількома ексципієнтами, такими як описані вище, і з іншими фармацевтичними розріджувачами, такими як вода, для одержання твердої композиції попереднього препарату, яка містить гомогенну суміш сполуки формули I. Термін "гомогенний" означає, що сполука формули I рівномірно диспергована по всій композиції, з тим щоб композиція могла бути легко розділена на рівно ефективні одиничні дозовані форми, такі як таблетки або капсули. Потім композиція попереднього препарату може бути розділена на одиничні дозовані форми, що містять від близько 0,05 до близько 1000мг, зокрема від близько 0,1 до близько 500мг, активної сполуки за винаходом.

Рідкі препарати для перорального або парентерального введення сполуки за винаходом включають, наприклад, водні розчини, сиропи, водні або масляні суспензії і емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло. Придатні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні або природні смоли, такі як трагакант, альгінат, гуміарабік, декстран, натрій карбоксиметилцелюлозу, желатин, метилцелюлозу або полівінілпіролідон.

Для парентерального введення, наприклад, внутрішньом'язової, внутрішньочеревинної, підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, фармацевтична композиція переважно містить сполуку формули I, розчинену або солюбілізовану у придатному фармацевтично прийнятному розчиннику. Для парентерального введення композиція за винаходом може включати стерильний водний або неводний розчинник, зокрема, воду, ізотонічний розчин, ізотонічний розчин глюкози, буферний розчин або інший розчинник, що звичайно застосовується для парентерального введення терапевтично активних речовин. Композиція може бути стерилізована, наприклад, фільтруванням через затримуючий бактерії фільтр, додаванням стерилізуючих агентів до композиції, опроміненням композиції або нагріванням композиції. Альтернативно, сполука за винаходом може бути представлена у вигляді стерильного твердого препарату, наприклад ліофілізованого порошку, який розчиняють в стерильному розчиннику безпосередньо перед застосуванням.

Композиція, призначена для парентерального введення, може додатково містити звичайні добавки, такі як стабілізатори, буфери або консерванти, наприклад антиоксиданти, такі як метилгідроксibenzoат або тому подібне.

Композиції для ректального введення можуть бути у вигляді супозиторія, що включає активний компонент, і носія, такого як масло какао, або у вигляді клізми.

Композиції, придатні для внутрішньосуглобового введення, можуть бути у вигляді стерильного водного препарату активного компонента, який може бути у мікрокристалічній формі, наприклад у формі водної мікрокристалічної суспензії. Ліпосомні композиції або біорозкладавані полімерні системи також можуть використовуватися для доставки активного компонента, як при внутрішньосуглобовому, так і при очному введенні.

Композиції, придатні для зовнішнього застосування, включаючи лікування очних захворювань, включають рідкі або напіврідкі препарати, такі як лініменти, лосьйони, гелі, апікати, емульсії "масло-у-воді" або "вода-в-маслі", такі як креми, мазі або пасти; або розчини або суспензії, наприклад, краплі. Для зовнішнього застосування сполука формули I може звичайно бути представлена в кількості від 0,01 до 20% по масі композиції, наприклад від 0,1% до близько 10%, але може також бути представлена в кількості, що складає до 50% композиції.

Переважаю, композиції для лікування очних захворювань можуть додатково містити циклодекстрин.

Композиції, придатні для введення в назальну або букальну порожнину або для інгаляції, включають порошки, вільнотекучі композиції і композиції, що розпилюються, такі як аерозолі і розпилювачі. Такі композиції можуть містити сполуку формули I в кількості 0,01-20%, наприклад 2%, по масі композиції.

Композиція може додатково містити один або декілька інших активних компонентів, які звичайно застосовуються при лікуванні різних запальних захворювань і станів. Приклади таких додаткових активних компонентів можуть бути вибрані з групи, що включає глюкокортикоїди, вітамін D і аналоги вітаміну D, антигістаміни, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), антихолінергічні речовини, метилксантини, β -адренергічні речовини, інгібітори COX-2, саліцилати, індометацин, флюфенамат, напроксен, тимегадин, солі золота, пеніциламін, знижуючі рівень холестерину в сироватці агенти, ретиноїди, солі цинку і саліцилазосульфопіридин.

У наступному аспекті винахід належить до способу лікування запальних захворювань або станів, або очних захворювань або станів, або раку, способу, який включає введення пацієнту, якщо це необхідно, ефективною кількістю сполуки формули I.

Придатна доза сполуки за винаходом буде залежати, серед інших, від віку і стану пацієнта, тяжкості захворювання, що піддається лікуванню, і інших факторів, добре відомих практикуючим лікарям. Сполука може вводитися або перорально, парентерально або місцево, в залежності від різних схем прийому доз, наприклад, з добовими або тижневими інтервалами. Звичайно одинична доза знаходиться в межах від 0,01 до 400мг/кг маси тіла. Сполука може бути введена у вигляді болюсу

(тобто повної добової дози, що приймається за один раз) або роздільними дозами, два або більше разів на день.

Запальні захворювання або стани, що розглядаються як об'єкт лікування за допомогою даних сполук, являють собою запальні захворювання, де модуляція експресії цитокінів і секреція можуть бути опосередковані MAP кіназами, такими як вищеописана MAP кіназа p38. Приклади запальних захворювань або станів, які, як передбачають, опосередковуються MAP кіназою, вибрані з групи, що включає астму, артрит, включаючи ревматоїдний артрит і спондилоартрит, подагру, атеросклероз, запальне захворювання харчового тракту, хворобу Крона, неврологічні запалення, запальні захворювання очей, проліферативні і запальні шкірні захворювання, такі як псоріаз, atopічний дерматит і юнацькі вугри, увеїт, сепсис, септичний шок і остеопороз.

Лікування може додатково включати введення одного або декількох інших протизапальних активних компонентів, таких як глюкокортикоїди, вітамін D і аналоги вітаміну D, антигістаміни, антагоністи фактора активації тромбоцитів (PAF), антихолінергічні засоби, метилксантини, β -адренергічні речовини, інгібітори COX-2, саліцилати, індометацин, флюфенамат, напроксен, тимегадин, солі золота, пеніциламін, знижуючі рівень холестерину в сироватці агенти, ретиноїди, солі цинку і саліцилазосульфопіридин. Введення сполуки за даним винаходом і інших протизапальних компонентів може бути або одночасним, або послідовним.

Очні захворювання або стани, що розглядаються як об'єкт лікування даними сполуками, включають очне захворювання або стан, що є неінфекційним (наприклад, алергічний) кон'юнктивітом, іритом, кератитом, увеїтом, склеритом, епісклеритом, симпатичним офтальмітом, блефаритом або сухим кератокон'юнктивітом.

Фармакологічні способи

Для дослідження ефективності сполук за даним винаходом *in vitro*, інгібування секреції IL-1 β і TNF- α визначали, використовуючи наступний спосіб:

Продуктування цитокіну вимірювали в поживному середовищі ліпополісахариду (LPS), стимульованому мононуклеарними клітинами периферичної крові. Мононуклеарні клітини відділяли від людської периферичної крові за допомогою фракціонування Lymphoprep® (Nycomed, Norway) і суспендували в RPMI 1640 (поживне середовище) в ембріональній сироватці теляти (FCS, 2%), при концентрації, що дорівнює 5×10^5 клітина/мл. Клітини інкубували на 24-ямковому планшеті для культур тканин в 1мл аліквотах. Досліджувану сполуку розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО, 10мМ) і розбавляли середовищем. Протягом 30 хвилин до клітин додавали сполуку, потім додавали LPS (кінцева концентрація 1мг/мл). Планшет інкубували протягом 18 годин, і визначали концентрацію IL-1 β і TNF- α в середовищі за допомогою твердофазного імуносорбентного аналізу. Розраховували концентрації 50%-ного інгібування (IC₅₀) для сполук. Результати показані в таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібування продукування цитокінів in vitro сполуками за даним винаходом Концентрації 50%-ного інгібування (IC₅₀, нм)

Сполука №	IL-1 β	TNF- α
Сполука 104	2,0	1,3
Сполука 106	2,0	1,0
Сполука 107	3,2	3,2
Сполука 109	4,0	3,2
Сполука 112	4,0	0,6
Сполука 113	4,0	1,8
Сполука 114	2,5	0,4
Сполука 115	1,3	0,3
Сполука 116	1,0	1,0
Сполука 117	4,0	1,0
Сполука 118	2,2	2,0
Сполука 119	1,3	0,4
Сполука 120	2,7	2,0
Сполука 121	2,8	0,6
Сполука 122	0,5	0,2
Сполука 123	0,5	0,3
Сполука 126	2,8	0,6
Сполука 129	2,5	1,3
Сполука 131	3,2	1,3
Сполука 135	4,0	2,0
Сполука 136	4,0	2,0
Сполука 140	1,4	1,0
Сполука 141	0,9	0,6
Сполука 143	2,5	1,6
Сполука 144	1,0	0,6
Сполука 145	1,3	0,3
Сполука 147	2,5	0,8
Сполука 148	0,6	0,2
Сполука 149	1,6	0,5
Сполука 151	1,8	0,4
Сполука 152	2,8	0,6
Сполука 153	8,9	1,6
Сполука 154	3,2	2,5
Сполука 155	0,6	0,2
Сполука 156	4,5	0,9
Сполука 157	2,2	0,9
Сполука 158	0,6	0,2
Сполука 159	7,9	1,3
Сполука 163	2,5	2,5
Сполука 164	1,3	2,0
Сполука 166	0,5	0,4
Сполука 167	1,7	2,0
Сполука 168	2,5	2,5
Сполука 169	0,4	0,4
Сполука 170	3,2	2,5
Сполука 173	2,5	2,0
Сполука 174	3,2	2,0
Сполука 176	3,2	2,0
Сполука 178	6,3	1,6

Сполука 180	2,5	3,2
Сполука 182	8,9	2,2
Сполука 183	2,0	0,7
Сполука 186	0,8	0,5
Сполука 188	0,9	0,5
Сполука 190	0,6	0,3
Сполука 191	1,1	0,5
Сполука 193	4,0	2,5
Сполука 194	0,6	0,3
Сполука 195	2,2	1,0
Сполука 196	3,2	1,0
Сполука 197	3,2	1,8
Сполука 198	1,1	0,4
Сполука 201	7,9	3,2
Сполука 202	5,0	2,0
Сполука 203	6,3	3,2
Сполука 241	1,1	0,3
Сполука 242	1,4	0,5
Сполука 243	2,8	1,3
Сполука 244	1,3	0,5
Сполука 245	3,5	0,9
Сполука 246		3,2
Сполука 247	5,6	1,4
Сполука 248	1,0	0,7
Сполука 249	1,6	1,1
Сполука 251	1,1	0,4
Сполука 252	0,6	0,6
Сполука 260	1,8	0,5
Сполука 261	2,2	1,0
Сполука 262	2,0	0,6
Сполука 263		1,6
Сполука 264	1,0	0,3
Сполука 265	1,0	0,3
Сполука 266	0,9	0,4
Сполука 267	0,4	0,2
Сполука 269	0,8	0,6
Сполука 271	1,0	0,4
Сполука 272	3,2	1,4
Сполука 275	5,0	0,3
Сполука 277	2,5	0,8
Сполука 278	1,3	0,6
Сполука 279	0,6	0,5
Сполука 282	5,6	0,6
Сполука 285	1,4	0,6
Сполука 314		2,8
Сполука 335	2,7	2,5
Сполука 336	5,0	2,0
Порівняльна сполука а	13	7,1
Порівняльна сполука b	6,3	6,3
Порівняльна сполука с	32	6,3
Порівняльна сполука d	7,9	3,2
Порівняльна сполука e	6,3	3,2
Порівняльна сполука f	13	4,0

Порівняльна сполука а: 4-(2-амінофеніламіно)-2-хлор-2'-метилбензофенон, сполука 156 описана в [WO 98/32730].

Порівняльна сполука b: 2'-[3-хлор-4-(2-метилбензоїл)феніламіно]октананлід, сполука 102 описана в [WO 01/05746].

Порівняльна сполука c: 1-ацетоксиметил N-[2-[3-хлор-4-(2-метилбензоїл)феніламіно]феніл]карбамат, сполука 109 описана в [WO 01/0574]9.

Порівняльна сполука d: 1-етил-3-[2-[3-хлор-4-(2-метилбензоїл)феніламіно]-5-фторфеніл]сечовина, сполука 114 описана в [WO 01/05751].

Порівняльна сполука e: 2,2,2-трифтор-N-[2-[3-хлор-4-(2-метилбензоїл)феніламіно]-5-фторфеніл]ацетамід, сполука 102 описана в [WO 01/05745].

Порівняльна сполука f: 2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)-2'-метилбензофенон, сполука 131 описана в [WO 01/42189].

Ці результати показують, що сполуки за даним винаходом є високоефективними інгібіторами продукування IL-1 β , TNF- α і демонструють несподівано більш високу інгібуючу цитокін активність, ніж посилювальна сполука, таким чином, роблячи їх потенційно корисними при лікуванні запальних захворювань.

Більш того, нові похідні амінобензофенону володіють несподівано сприятливими фармакокінетичними властивостями, такими як абсорбція і метаболічна стабільність.

Аналіз MAP кінази p38 α

Клітинна культура

Клітини COS-1 (одержані з фібробластоподібної клітини нирки африканської зеленої мавпи, що містить антиген Т дикого типу під контролем промотору SV40) одержували з ATCC (ATCC No. CRL-1650) і вирощували в середовищі для росту (DMEM без фенол-червоного, 10% FCS, 2мМ L-глутамін, 100Ед пеніцилін і 100мкг стрептоміцину/мл) при 37°C в 5% CO₂. Два рази на тиждень здійснювали пасаж клітин шляхом трипсинізації (0,25% трипсин, 1мМ EDTA в PBS) і розділяли 1:10. Середовище міняли кожний другий або третій день. Клітинну лінію регулярно досліджували набором Mycoplasma PCR Primer (Stratagene) і було виявлено, що в ній немає Mycoplasma. Середовище для культивування тканин, FCS, L-глутамін і пеніцилін і стрептоміцин одержували від Bribco BRL, Gaithersburg, MD, США.

Транзиторна експресія клітин COS-1

У перший день клітини COS-1 висівали в чашку Петрі площею 143см² з щільністю 2x10⁴клітин/см² в середовищі для росту. На другий день клітини котрансфєкували 5мкг (усього) експериментальної плазмідної ДНК, експресуючої FLAG-p38 α і FLAG-MKK6(EE). Плазмиди вводили в клітини COS-1 в середовищі без сироватки, використовуючи DOTAPTM (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Німеччина). Плазмідну ДНК одержували і очищали, використовуючи набір QIAGEN EndoToxin-free Maxiprep-500 (Hilden, Німеччина). Коротко, ДНК і DOTAPTM змішували суворо 15 хвилин при 37°C в CO₂ інкубаторі. Трансфєковану суміш потім переносили в 15мл пробірку Falcon і до

трансфєкованої суміші додавали середовище для трансфєкції (DMEM з L-глутамін і пеніцилін/стрептоміцин, але без сироватки), потім до клітинного моношару. Через 4 години інкубування з DOTAPTM і плазмідами, до клітин додавали середовище, що містить подвійну кількість сироватки, доводячи кінцеву концентрацію сироватки до 10%. Потім клітини інкубували протягом 24 годин перед кіназною реакцією.

Іммунопреципітація

Через 24 часи інкубування реакцію зупиняли, поміщуючи чашку Петрі на льодяну баню. Середовище відсмоктували, і клітинний моношар один раз промивали в льодяній PBS (137мМ NaCl, 1,5мМ KH₂PO₄, 2,7мМ KCl, 8,1мМ Na₂HPO₄·2H₂O), і потім солюбілізували протягом 10 хвилин і додавали 1,5мл буфера для лізису (50мМ HEPES, pH 7,5, 150мМ NaCl, 10мМ EDTA, 10мМ Na₄P₂O₇, 100мМ NaF, 2мМ Na₃VO₄, 1% Triton-X-100, Pefabloc 500мкМ, Leupeptin 10мкг/мкл, Aprotinin 10мкг/мкл). Клітинний моношар зіскоблювали гумовою скребачкою, і переносили в пробірку Eppendorf. Солюбілізовані клітини відділяли від домішок центрифугуванням при 10000xg протягом 10 хвилин при 4°C. Супернатант переносили в 50мкл заздалегідь промитих бус Protein G Sepharose в HNT-буфері (30мМ HEPES, pH 7,5, 30мМ NaCl, 0,1% Triton X-100) і інкубували з 2мкг/проба моноклонального анти-FLAGTM M2 антитіла (проти FLAG-епітопу, NH₂-Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-COOH) протягом 1 години при кімнатній температурі. Анти-FLAG M2 моноклональне антитіло одержували від Sigma (No. F-3165). Приблизно 60мкг білка, очищеного від клітинного лізату, додавали до заздалегідь адсорбованих анти-FLAG антитіл на бусах Protein G Sepharose і інкубували протягом 90 хвилин при 4°C в міксері для зразків крові. Після періоду іммунопреципітації буси Sepharose двічі промивали в буфері для лізису і двічі в буфері для кіназної реакції (25мМ HEPES pH 7,5, 10мМ магній ацетат, 50мкМ ATP).

Інкубація сполуки з очищеною кіназою p38 α

Заздалегідь промитий іммунопреципітований комплекс анти-FLAG-p38, адсорбований на бусах Protein G Sepharose, двічі промивали в їх кіназному буфері (25мМ HEPES, pH 7,5, 10мМ ацетат магнію, 50мкМ ATP), і супернатант відсмоктували. Сполуку розбавляли в їх кіназному буфері у відповідній концентрації. До сполук додавали промитий іммунопреципітований і активований комплекс FLAG-p38, адсорбований на бусах Protein G Sepharose, протягом 30 хвилин при 30°C в об'ємі, що дорівнює 100мкл. Через 10 хвилин пробірки Eppendorf струшували для того, щоб забезпечити знаходження бус і сполуки в розчині. Через 30 хвилин інкубації буси осаджували, і супернатант відсмоктували.

Реакція MAP кінази p38 α

Кіназну реакцію ініціювали, додаючи 1мкг субстрату GST-ATF-2 (Santa Cruz, LaJolla, CA, США, кат.номер sc-4114) разом з 2мкCi γ -³²P-ATP в їх кіназному буфері на пробу. Реакційну суміш залишали для здійснення реакції на 30 хвилин при 30°C, і реакцію зупиняли, додаючи 40мкл буфера 2xSDS-буфера для суміші. Зразки кип'ятили, осаджували і розділяли на 15% SDS-PAGE. Безвод-

ний гелі SDS-PAGE скринували Phospho-Imager, і радіоактивні смуги PHAS-1 кількісно аналізували STORM860 Phospho-Imager (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA, США), використовуючи програмне забезпечення ImageQuaNT.

У цьому аналізі було виявлено, що сполука 112 є сильним інгібітором MAP кінрази p38 з IC₅₀, що дорівнює 2нМ.

In vivo мишача модель для скринінгу TNF-α відповіді, індукованої LPS

Для аналізу ефекту сполук за даним винаходом in vivo використовували наступну схему in vivo мишачої моделі для скринінгу TNF-α відповіді, індукованої LPS: групі з 6 мишей (C3H/HeN, самиці, вік близько 8 тижнів (20г), Bomholtgaard) вводили досліджувані сполуки в суспензії з носієм за 1 годину до введення LPS (LPS з E.coli 055:B5, L-4005, Sigma). У 0 момент часу мишам вводили внутрішньовенно дозу, що дорівнює 1,0мг LPS/кг. Через 80-90 хвилин після введення LPS, провівши анестезію Nupom/Domicum, у мишей брали кров з околичного венозного сплетення. Проби крові розділяли на зразки в пробірках з EDTA для стабілізації і центрифугували при 4000об./хв. протягом 10 хвилин при 4°C. Рівень TNF-α в плазмі аналізували за допомогою ELISA. Сполуку 156 [WO98/32730] використовували як позитивну сполуку. Рівень TNF-α в плазмі визначали, використовуючи «сендвіч» ELISA. Мікротитрувальні планшети покривали моноклональними антитілами проти мишачого TNF-α, промивали і блокували казеїновим буфером. До ямок мікротитрувальних планшетів додавали зразки мишачих стандартних рекомбінантних TNF-α і інкубували. Всі стандарти досліджували триразово, всі зразки плазми не копіювали. Після інкубування зразків і стандартів планшети промивали і інкубували з біотинілованим поліклональним вторинним антитілом проти мишачого TNF-α і промивали. В усі ямки додавали кон'югат з ферментом і інкубували. Додавали субстрат і реакцію фермент/субстрат зупиняли через 15 хвилин при кімнатній температурі за допомогою 1М H₂SO₄. Розвинене фарбування (OD) вимірювали при 450нм на ELISA-рідері і віднімали фон OD при 620нм. Експерименти враховували, якщо в групі, якій вводили порівняльну сполуку, спостерігали значне інгібування (p<0,05) відповіді TNF-α в порівнянні з контрольною групою, якій вводили LPS. Результати з досліджуваними сполуками були виражені як відсоток інгібування в порівнянні з контрольною групою, якій вводили LPS. Сполуку досліджували при 10мг/кг. Тест Mann-Whitney використовували для порівняння групи, якій вводили лікарський препарат, з контрольною групою, якій

вводили LPS (p<0,05). Результати показані в таблиці 3.

Таблиця 3

Інгібування in vivo
продукування TNF-α, індукованого LPS (у %)

Сполука №.	
Сполука 104	95
Сполука 112	96
Сполука 113	83
Сполука 114	72
Сполука 115	96
Сполука 116	95
Сполука 117	71
Сполука 120	86
Сполука 123	47
Сполука 126	79
Сполука 129	73
Сполука 131	70
Сполука 140	76
Сполука 141	46
Сполука 145	94
Сполука 147	89
Сполука 148	71
Сполука 149	89
Сполука 151	99
Сполука 152	99
Сполука 153	86
Сполука 155	91
Сполука 156	73
Сполука 157	83
Сполука 163	66
Сполука 164	76
Сполука 166	83
Сполука 170	87
Сполука 173	90
Сполука 174	64
Сполука 176	52
Сполука 178	67
Сполука 186	92
Сполука 188	95
Сполука 196	66
Сполука 198	76
Сполука 202	67
Сполука 251	49
Сполука 260	95
Сполука 264	87
Сполука 266	54
Сполука 278	65
Сполука 424	44
Порівняльна сполука а	23

Порівняльна сполука а: 4-(2-амінофеніламіно)-2-хлор-2'-метилбензофенон, сполука 156 описана в [WO 98/32730].

Результати показують, що сполуки за даним винаходом несподівано демонструють поліпшену біологічну активність *in vivo* відносно продукції TNF- α у мишей, індукованої LPS в порівнянні з посиляльною сполукою, таким чином, роблячи їх потенційно корисними при лікуванні запальних захворювань.

Винахід описаний більш детально в наступних прикладах, які ніяким чином не призначені для обмеження об'єму винаходу, представленого в формулі винаходу.

Приклади

Загальні способи

Всі температури плавлення є нескоректованими. Для спектра ^1H ядерного магнітного резонансу (ЯМР) (300МГц) і ^{13}C ЯМР (75,6МГц) наведені значення хімічного зсуву (δ) (в м.ч.), якщо не зазначено інше; для дейтеріохлороформних розчинів - відносно внутрішнього стандарту тетраметилсилану ($\delta=0,00$) або хлороформу ($\delta=7,26$) або дейтеріохлороформу ($\delta=76,81$ для ^{13}C NMR). Значення мультиплету, або визначеного (дублет (д), триплет (т), кватет (кв)), або ні (м), дано в приблизно середній точці, якщо межі не встановлені. Всі органічні розчинники, що використовуються, були безводними. Хроматографія проводилася на силікагелі, використовуючи флеш-метод. Як елюєнти використовували, якщо не зазначено іншого,

придатні суміші етилацетату, дихлорметану, метанолу і петролейного ефіру (40-60).

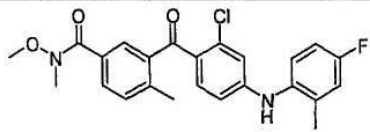
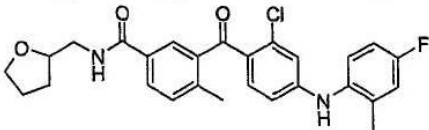
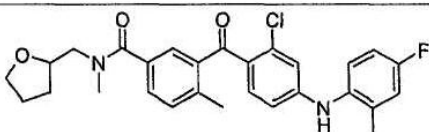
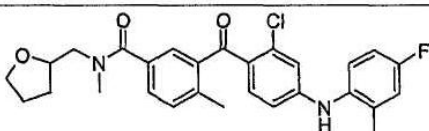
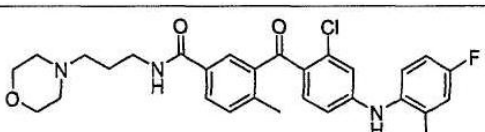
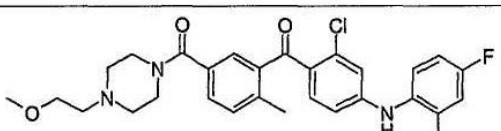
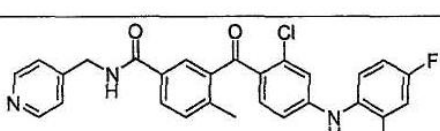
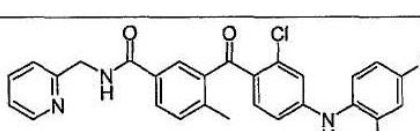
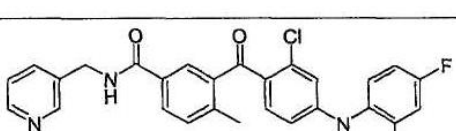
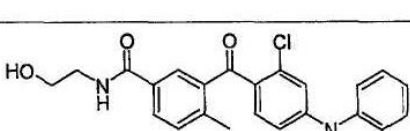
Використовувалися наступні аббревіатури:

Aq	водний
Dbal	дибензилдіацетон
DCM	дихлорметан
DMAp	4-диметиламінопіридин
DMF	N,N-диметилформамід
DIEA	етилдіізопропіламін
EDCI	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид
EtOAc	етилацетат
FDPP	пентафторфеніловий ефір дифенілфосфінової кислоти
год.	година(и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат
хв.	хвилини
NMP	N-метилморфолін
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
rac-BINAP	рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
КТ	кімнатна температура
TBAF	фторид тетра-н-бутиламонію
TFA	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
THP	тетрагідропіран
TIPSCI	триізопропілсилілхлорид
V	об'єм

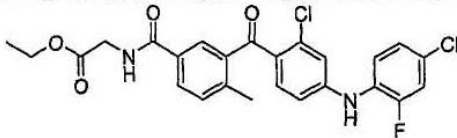
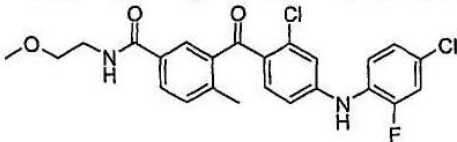
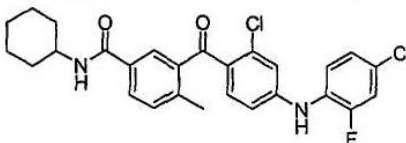
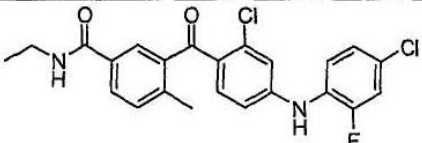
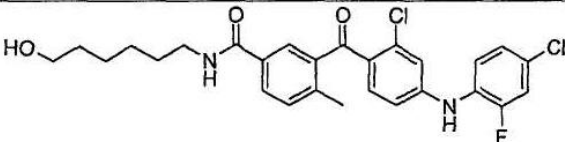
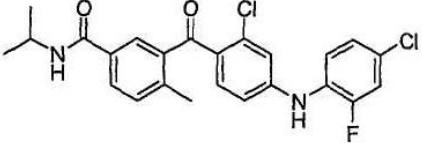
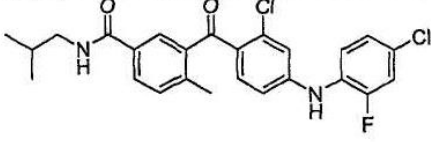
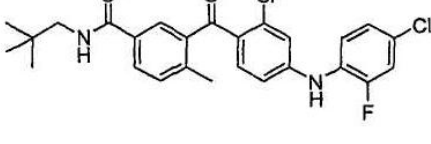
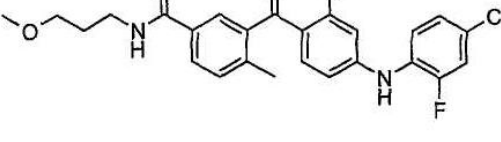
Таблиця 4

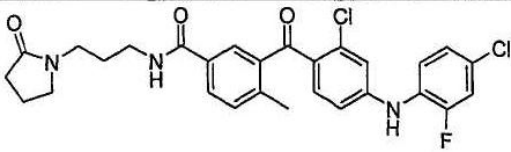
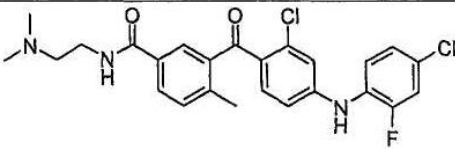
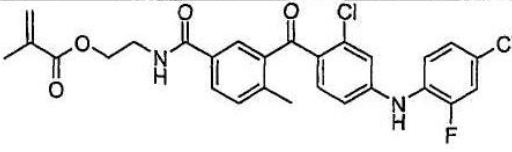
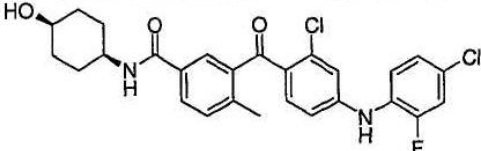
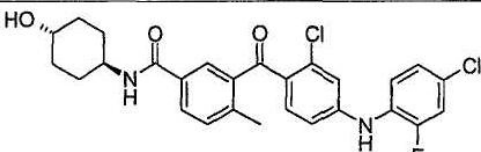
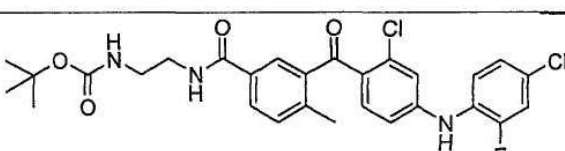
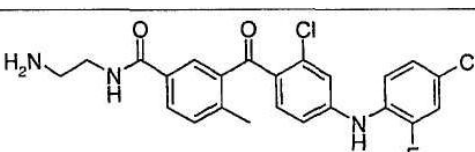
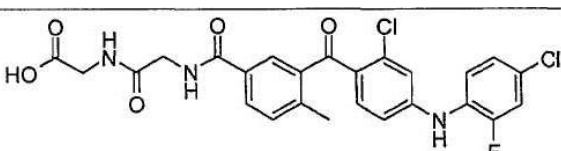
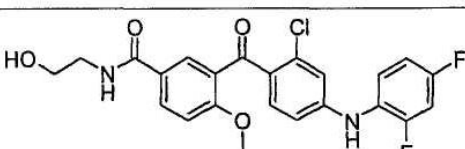
Сполуки загальної формули I, представлені в прикладах

Сполука	Приклад №	Структура
101	1	
102	2	

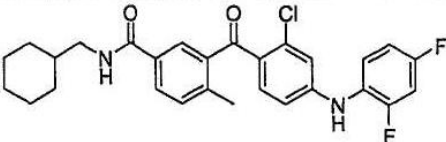
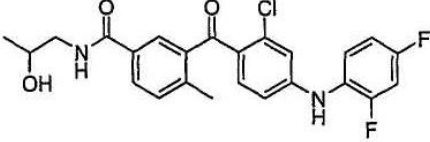
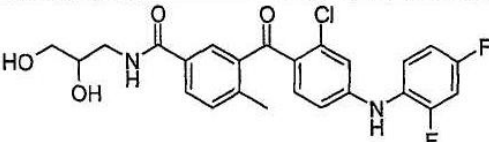
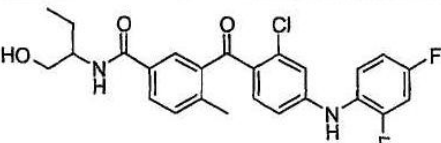
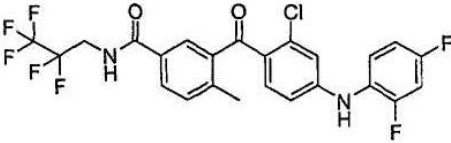
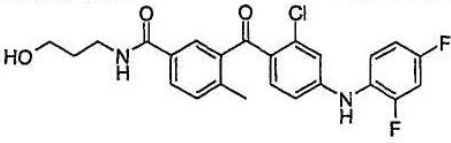
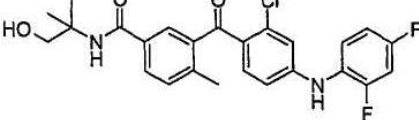
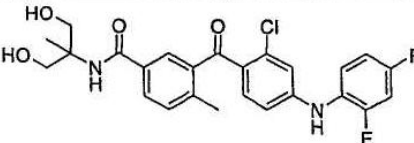
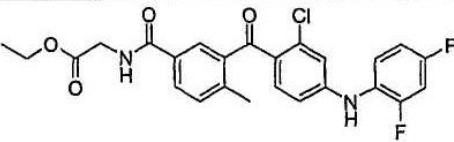
103	3	
104	4	
105	5	
106	6	
107	7	
108	8	
109	9	
110	10	
111	11	
112	12	

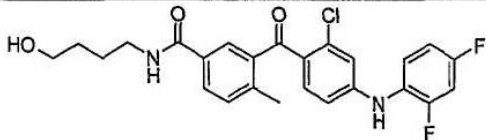
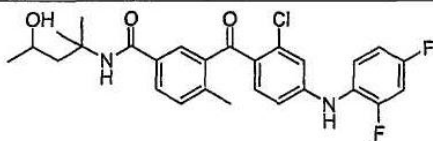
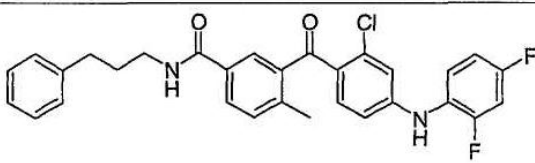
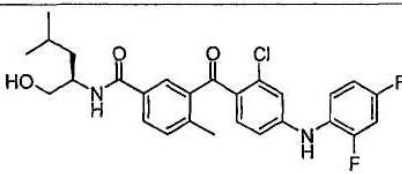
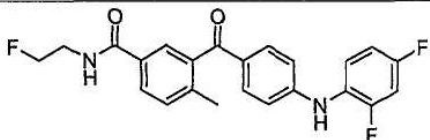
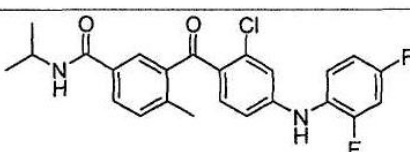
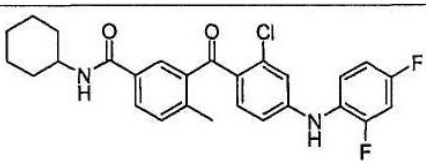
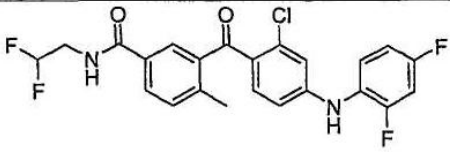
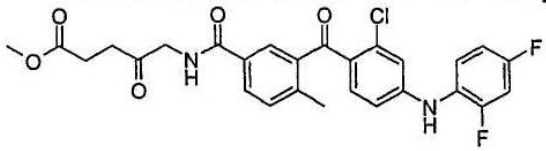
113	13	
114	14	
115	15	
116	16	
117	17	
118	18	
119	19	
120	20	
121	21	
122	22	

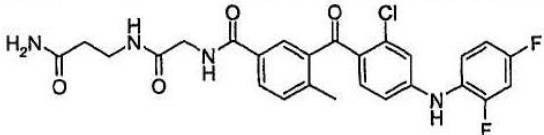
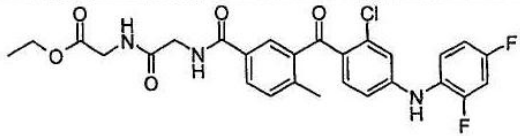
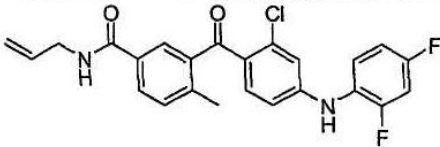
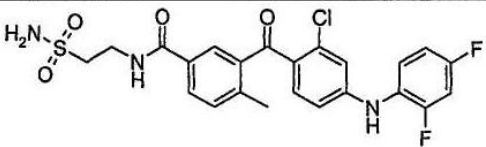
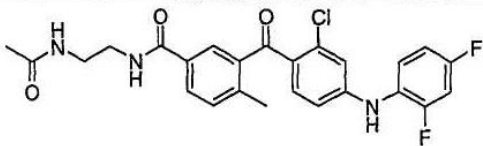
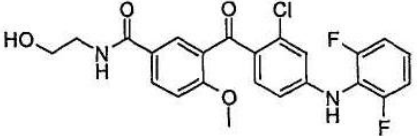
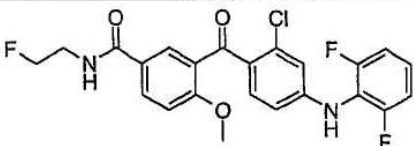
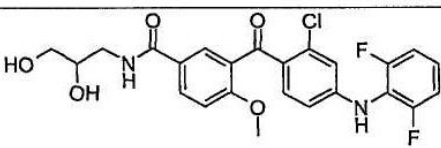
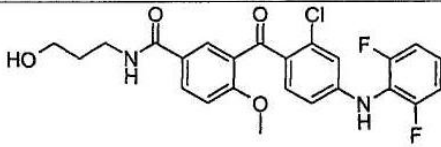
123	23	
124	24	
125	25	
126	26	
127	27	
128	28	
129	29	
130	30	
131	31	

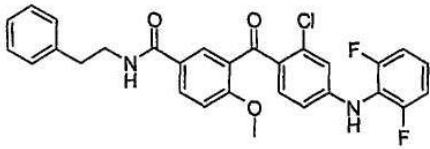
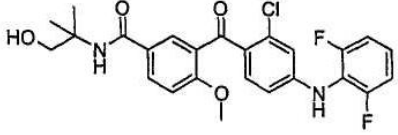
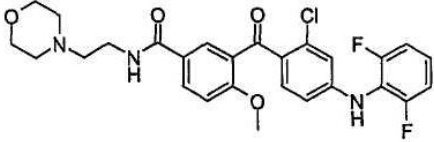
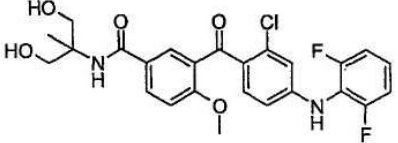
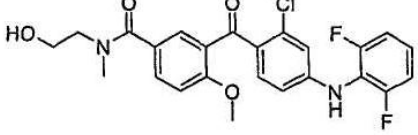
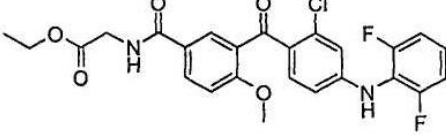
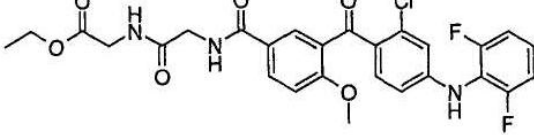
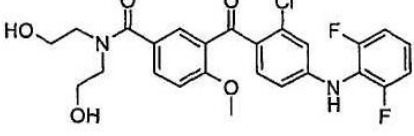
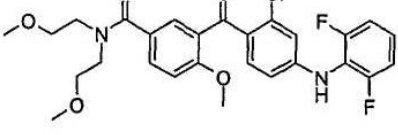
132	32	
133	33	
134	34	
135	35	
136	36	
137	37	
138	38	
139	39	
140	40	

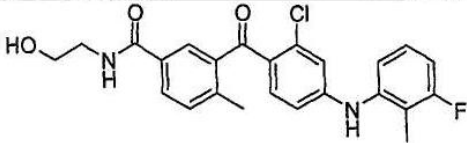
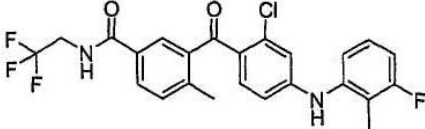
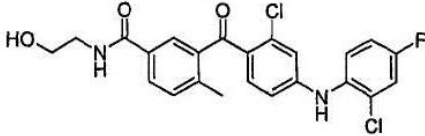
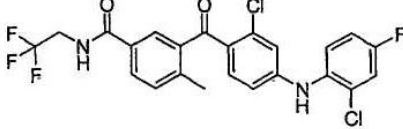
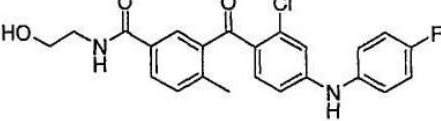
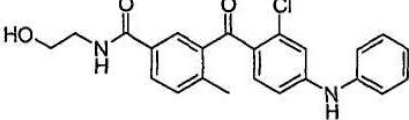
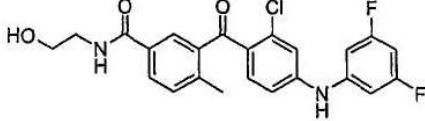
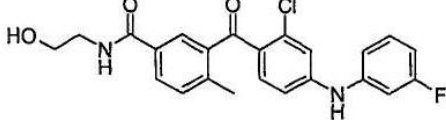
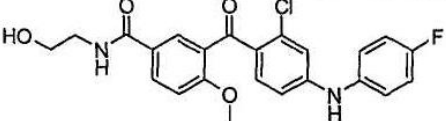
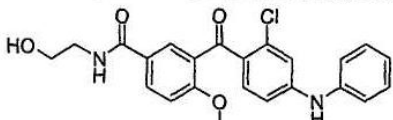
141	41	
142	42	
143	43	
144	44	
145	45	
146	46	
147	47	
148	48	
149	49	

150	50	
151	51	
152	52	
153	53	
154	54	
155	55	
156	56	
157	57	
158	58	

159	59	
160	60	
161	61	
162	62	
163	63	
164	64	
165	65	
166	66	
167	67	

168	68	
169	69	
170	70	
171	71	
172	72	
173	73	
174	74	
175	75	
176	76	

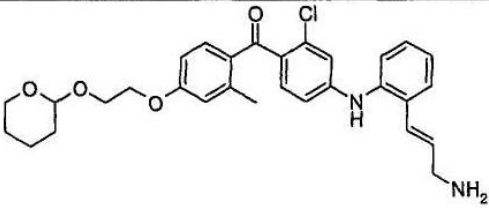
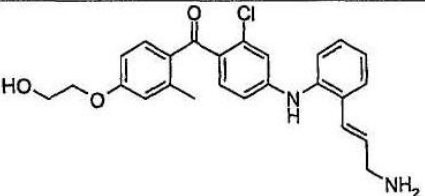
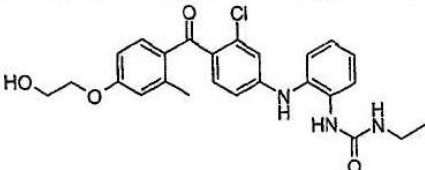
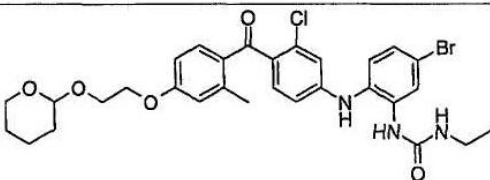
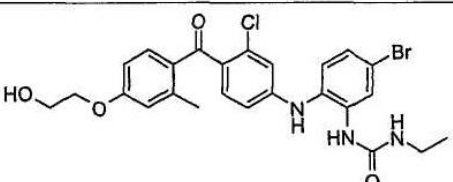
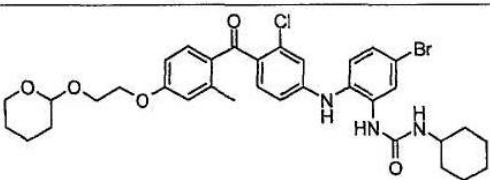
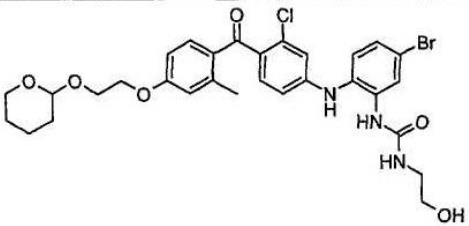
177	77	
178	78	
179	79	
180	80	
181	81	
182	82	
183	83	
184	84	
185	85	

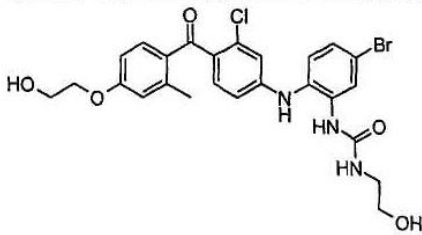
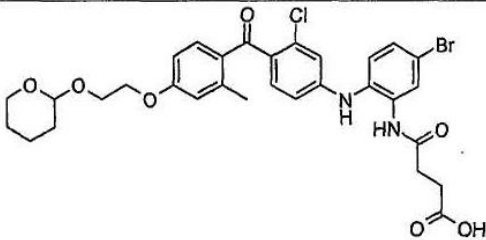
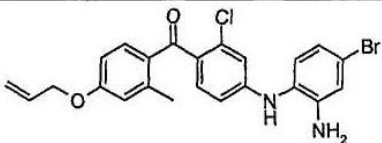
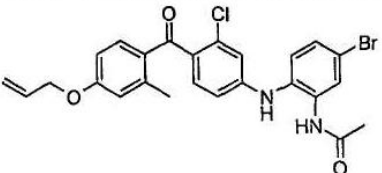
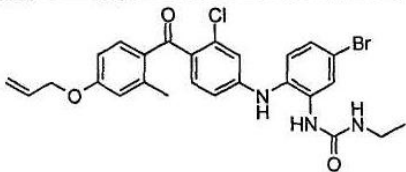
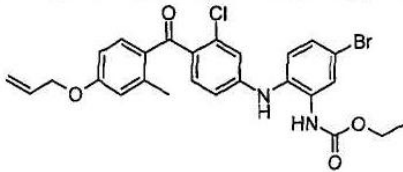
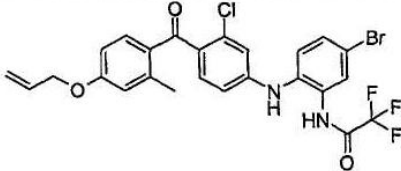
186	86	
187	87	
188	88	
189	89	
190	90	
191	91	
192	92	
193	93	
194	94	
195	95	

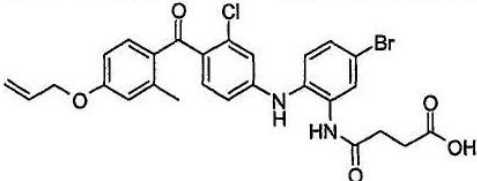
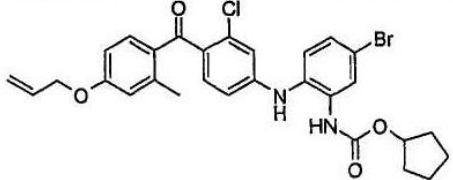
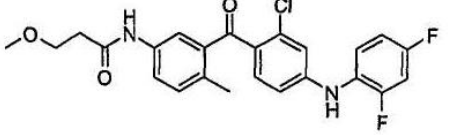
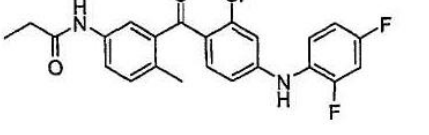
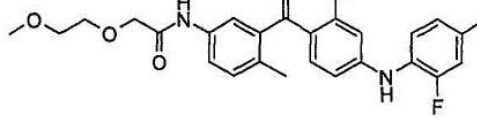
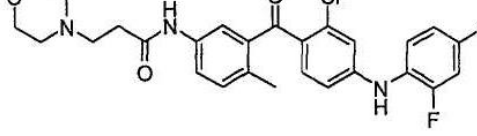
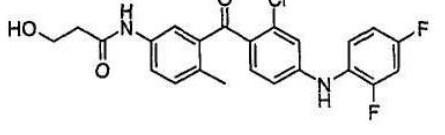
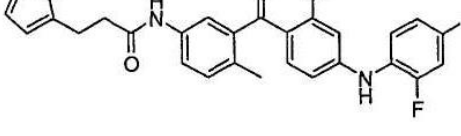
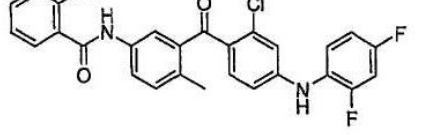
196	96	
197	97	
198	98	
199	99	
200	100	
201	101	
202	102	
203	103	
204	104	
205	105	

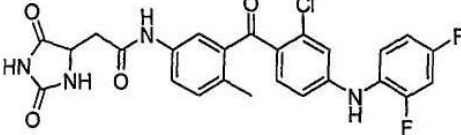
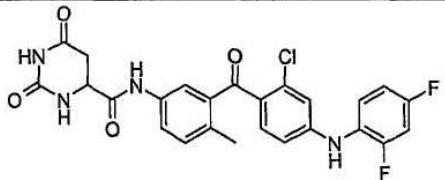
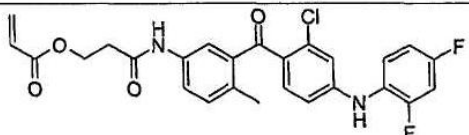
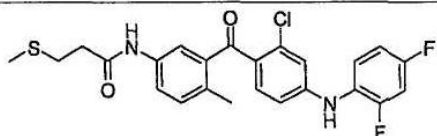
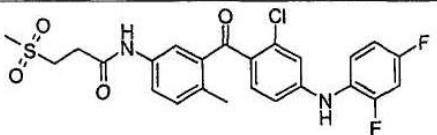
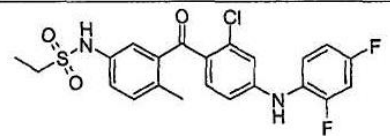
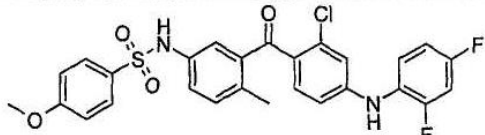
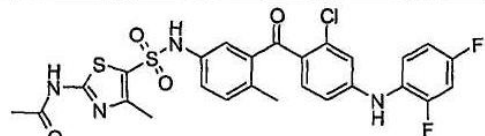
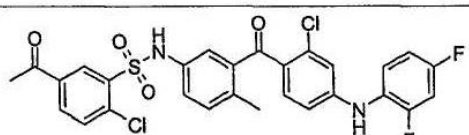
206	106	
207	107	
208	108	
209	109	
210	110	
211	111	
212	112	
213	113	
214	114	

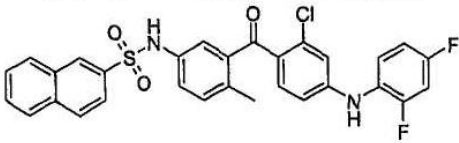
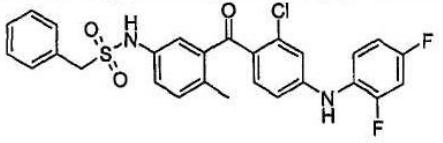
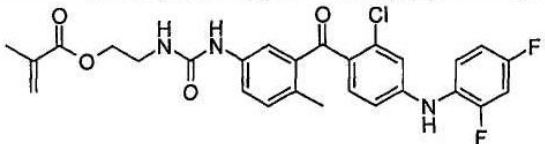
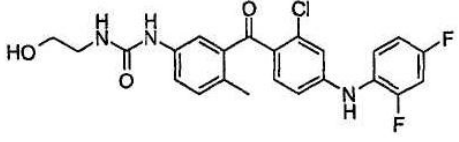
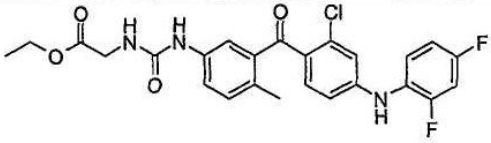
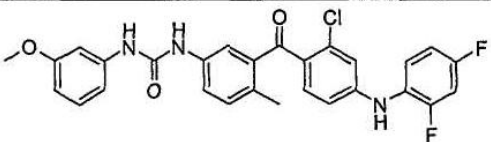
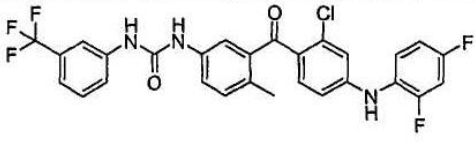
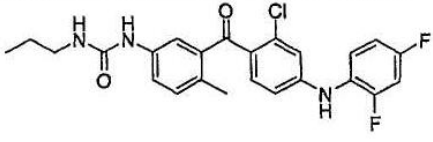
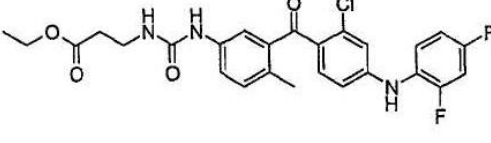
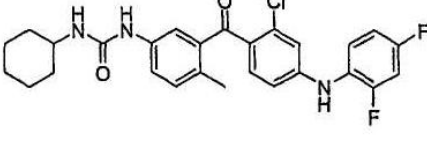
215	115	
216	116	
217	117	
218	118	
219	119	
220	120	
221	121	
222	122	
223	123	
224	124	

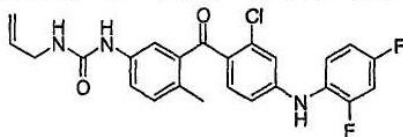
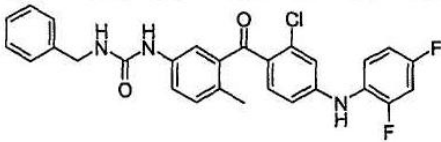
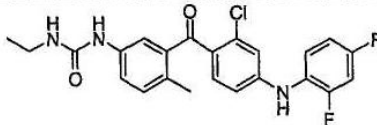
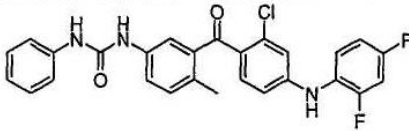
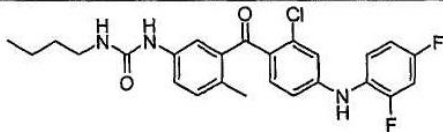
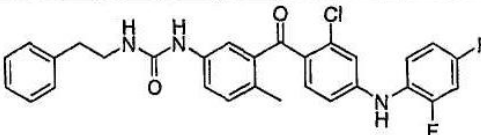
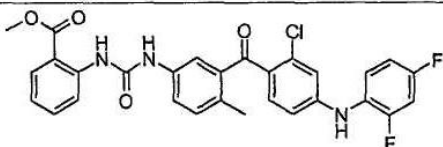
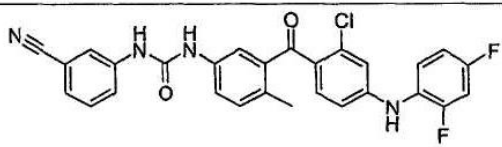
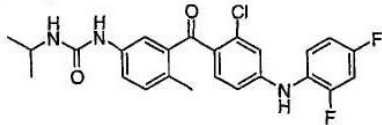
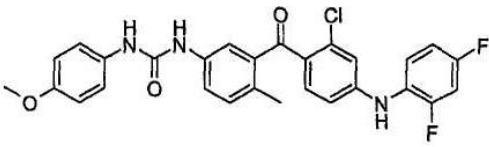
225	125	
226	126	
227	127	
228	128	
229	129	
230	130	
231	131	

232	132	
233	133	
234	134	
235	135	
236	136	
237	137	
238	138	

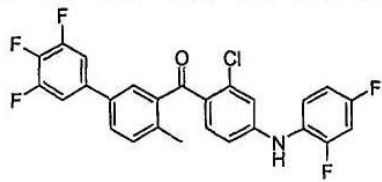
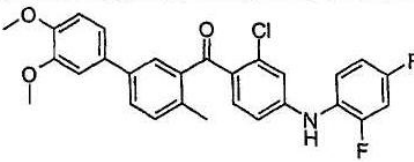
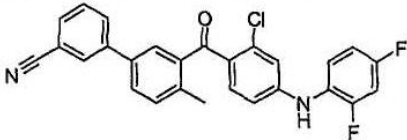
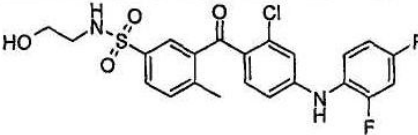
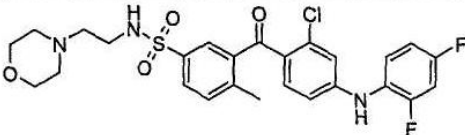
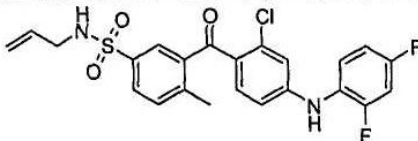
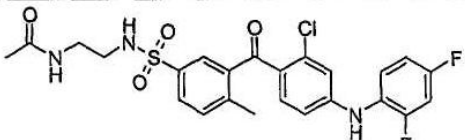
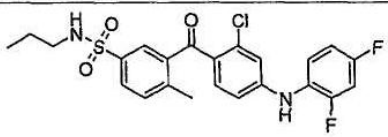
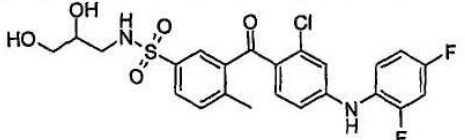
239	139	
240	140	
241	141	
242	142	
243	143	
244	144	
245	145	
246	146	
247	147	

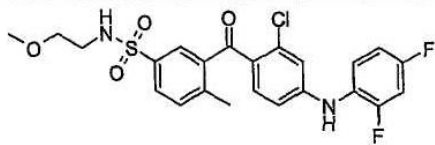
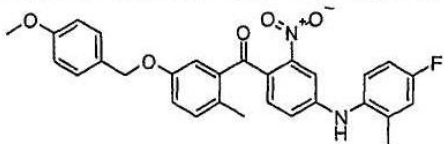
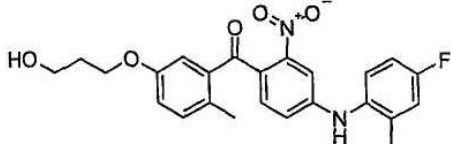
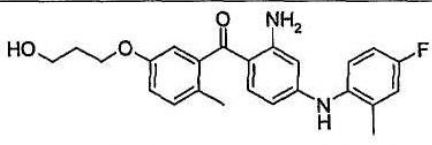
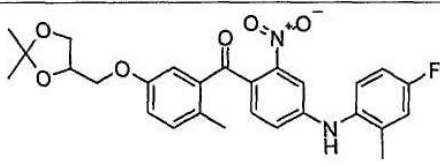
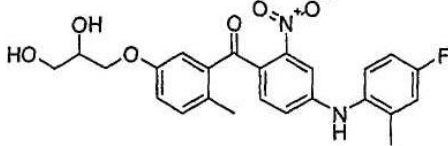
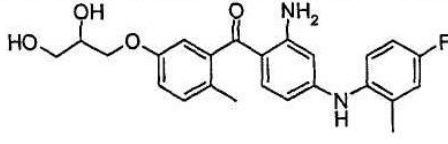
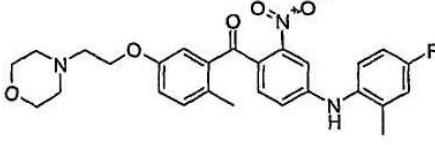
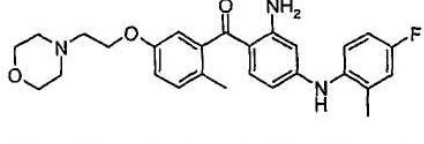
248	148	
249	149	
250	150	
251	151	
252	152	
253	153	
254	154	
255	155	
256	156	

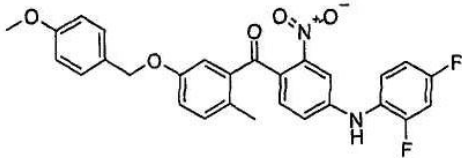
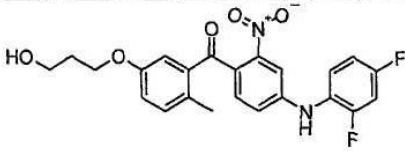
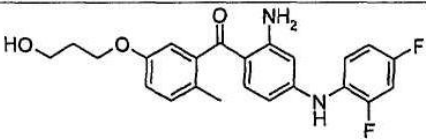
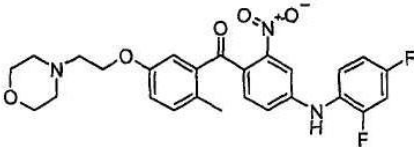
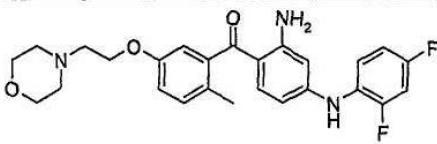
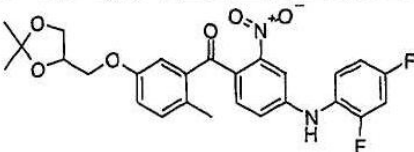
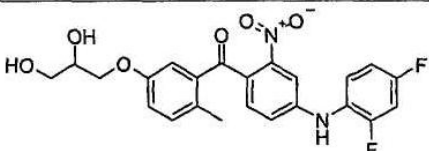
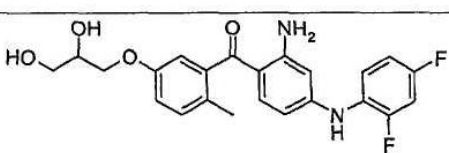
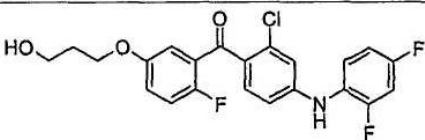
257	157	
258	158	
259	159	
260	160	
261	161	
262	162	
263	163	
264	164	
265	165	
266	166	

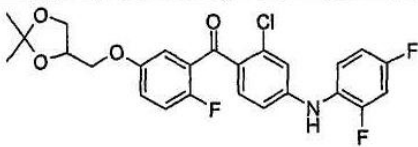
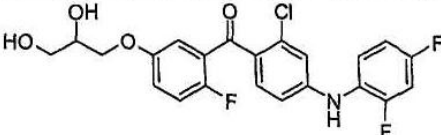

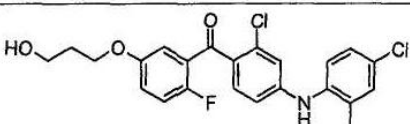
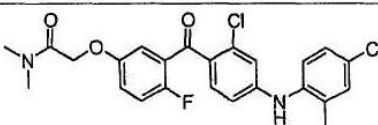
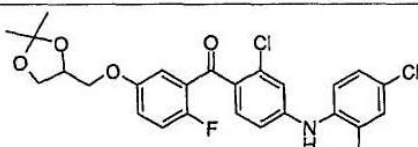
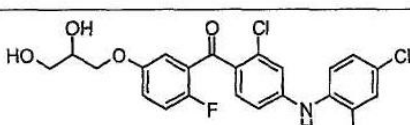
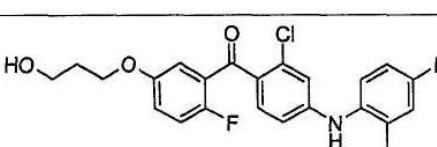
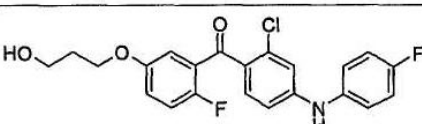
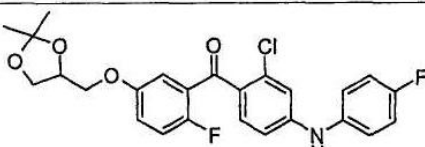
267	167	
268	168	
269	169	
270	170	
271	171	
272	172	
273	173	
274	174	
275	175	
276	176	

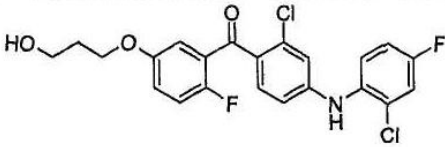
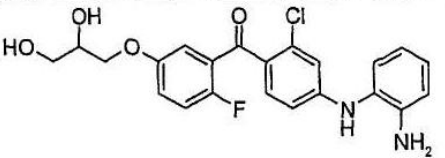
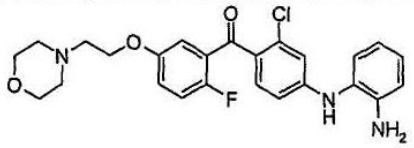
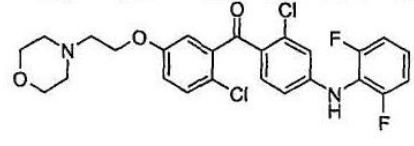
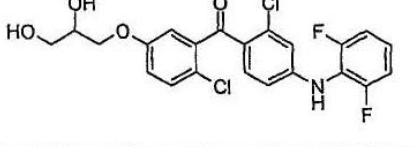
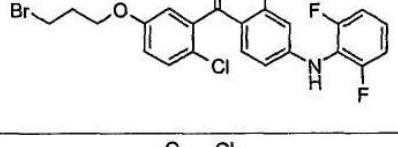
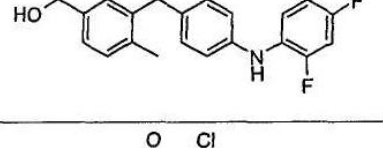
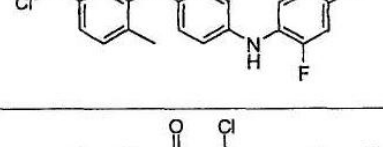
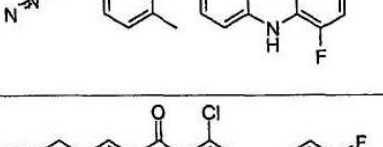
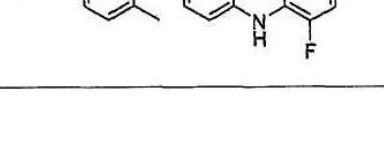
277	177	
278	178	
279	179	
281	181	
282	182	
283	183	
284	184	
285	185	
286	186	

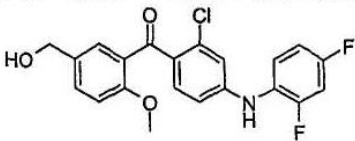
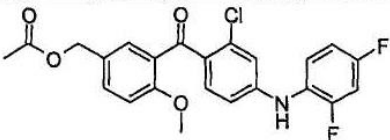
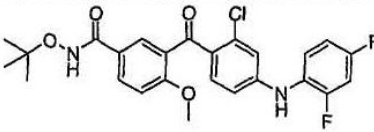
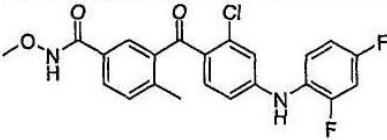
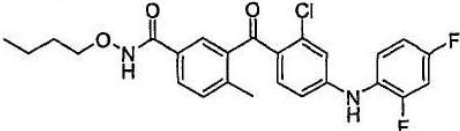
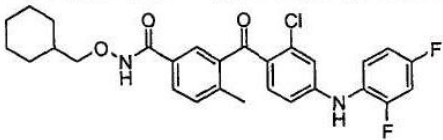
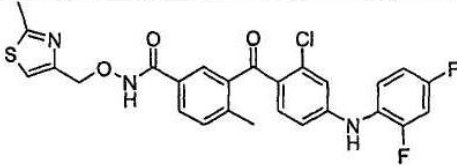
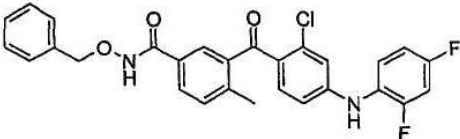
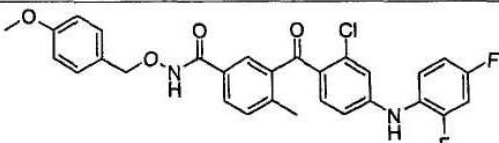
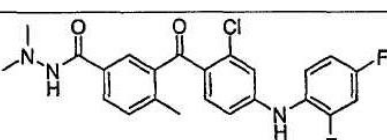
288	188	
289	189	
290	190	
291	191	
292	192	
293	193	
294	194	
295	195	
296	196	

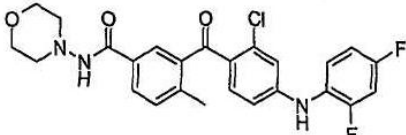
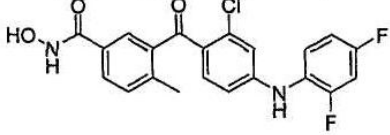
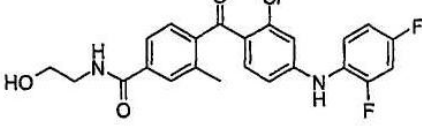
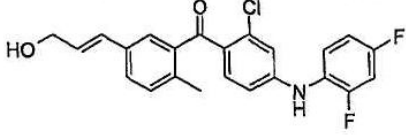
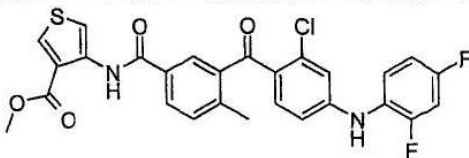
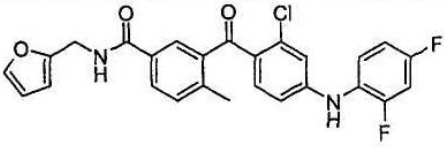
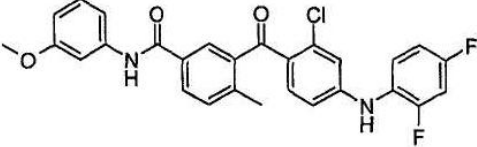
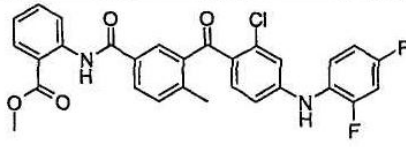
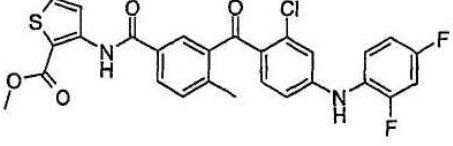
297	197	
298	198	
299	199	
300	200	
301	201	
302	202	
303	203	
304	204	
305	205	

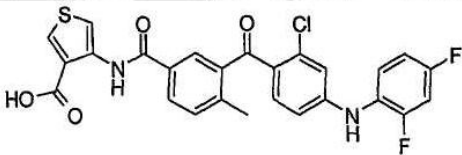
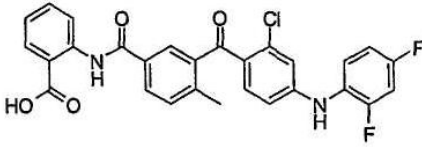
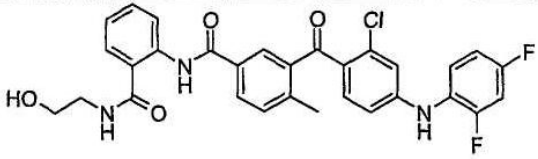
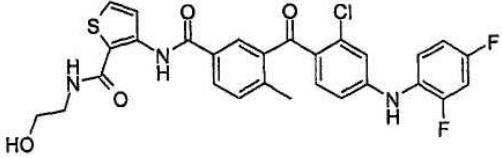
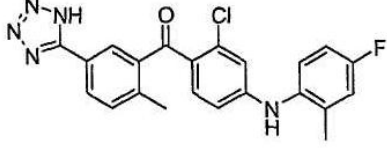
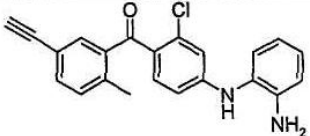
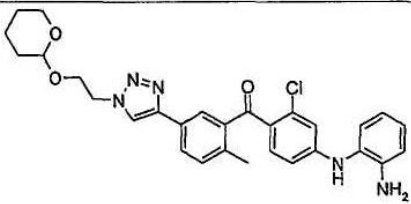
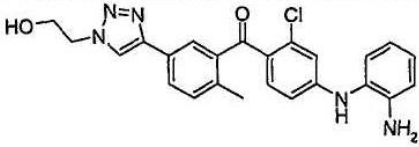
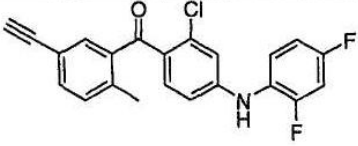
306	206	
307	207	
308	208	
309	209	
310	210	
311	211	
312	212	
313	213	
314	214	

315	215	
316	216	
317	217	
318	218	
319	219	
320	220	
321	221	
322	222	
323	223	
324	224	

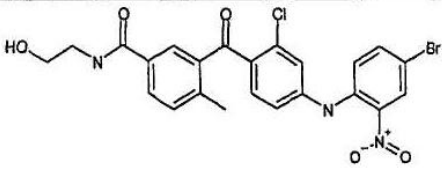
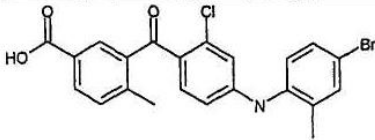
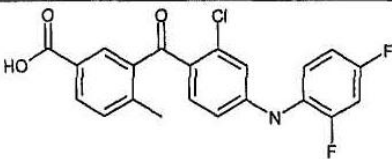
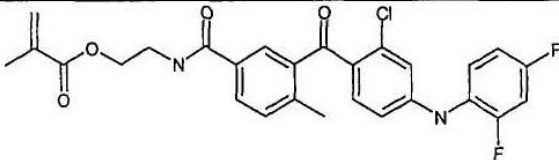
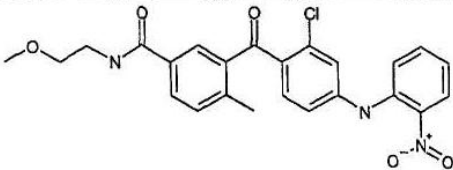
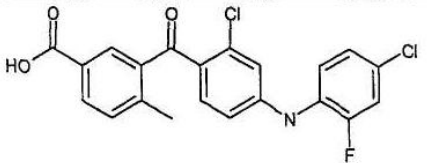
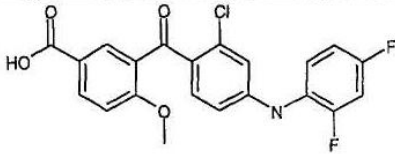
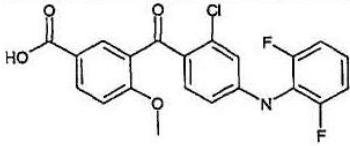
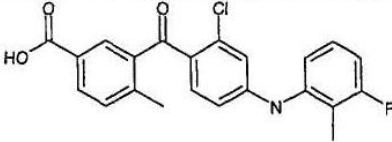
325	225	
326	226	
327	227	
328	228	
329	229	
330	230	
331	231	
332	232	
333	233	
334	234	

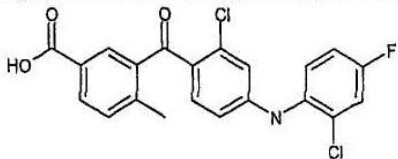
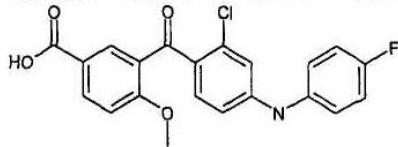
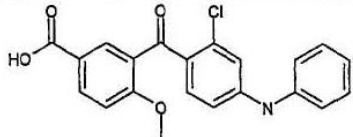
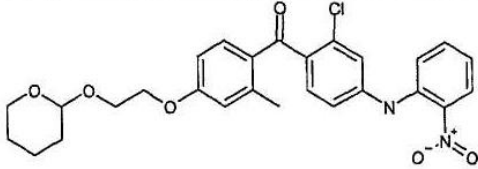
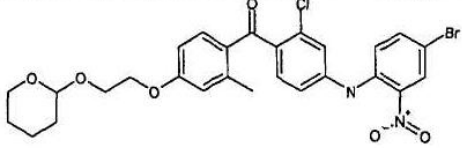
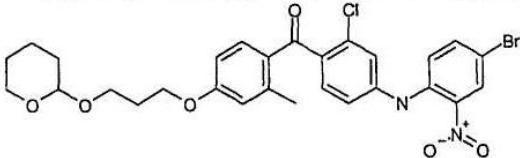
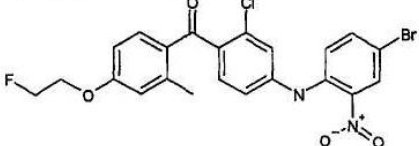
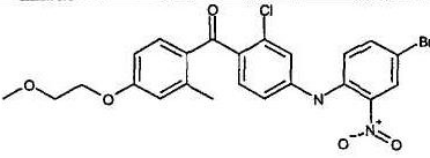
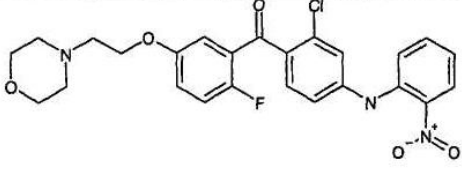
335	235	
336	236	
337	237	
338	238	
339	239	
340	240	
341	241	
342	242	
343	243	
344	244	

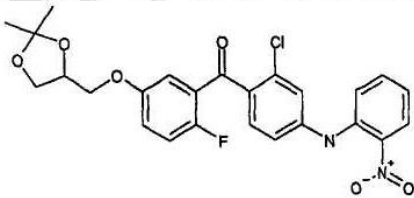
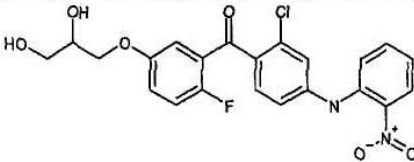
345	245	
346	246	
347	247	
348	248	
349	249	
350	250	
351	251	
352	252	
353	253	

354	254	
355	255	
356	256	
357	257	
358	258	
359	259	
360	260	
361	261	
362	262	

363	263	
364	264	
365	265	
366	266	
367	267	
368	268	
369	269	
370	270	
417	271	

420	273	
422	274	
424	275	
425	276	
426	277	
432	278	
437	279	
443	280	
446	281	

449	282	
457	283	
459	284	
472	285	
473	286	
477	287	
481	288	
485	289	
518	290	

519	291	
520	292	

Одержання 1

Метилловий ефір 3-(2-хлор-4-нітробензоїл)-4-метилбензойної кислоти (сполука 401)

У суху колбу завантажували метилловий ефір 3-йод-4-метилбензойної кислоти (21,6г, 78,2ммоль), і вміст колби упарювали і потім заповнювали аргонном, і цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (140мл), і розчин охолоджували до -50°C ; потім повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (41мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 82ммоль) протягом 15 хвилин, підтримуючи температуру нижче -40°C . Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 45 хвилин. По краплях додавали розчин ZnCl_2 в ТГФ (10,78г, 79,1ммоль, 0,8М) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 65 хвилин; потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (17,2г, 78,2ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (4,03г, 3,49ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 4 години реакційну суміш виливали в суміш толуол/ЕтОАс/вода, потім струшували і розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували двома порціями ЕтОАс. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Кристалізація з сумішей ЕтОАс/петролейний ефір (40-60) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Маточну рідину концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії, використовуючи DCM як елюент, з одержанням другої порції вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 2

Метилловий ефір 3-(4-аміно-2-хлорбензоїл)-4-метилбензойної кислоти (сполука 402)

До розчину сполуки 401 (7,83г, 23,5ммоль) в метанолі (100мл) однією порцією додавали цинковий пил (15,3г, 235ммоль) і хлорид амонію (6,27г, 117ммоль) при перемішуванні. На колбу встановлювали трубку з CaCl_2 , і колбу поміщали на масляну баню з температурою, що дорівнює 90°C . Через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і потім виливали в суміш ЕтОАс/вода. Водну фазу ще раз екстрагували ЕтОАс. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Кристалізація з суміші ЕтОАс/петролейний ефір (40-

60) (2:3) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Одержання 3

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метилбензойна кислота (сполука 403) До розчину сполуки 402 (1,61г, 5,3ммоль) в етанолі (50мл) додавали розчин гідроксиду натрію (2М, 30мл) і потім перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Реакційну суміш робили слабкокислою (pH 5) повільним додаванням соляної кислоти (4н), і потім виливали в суміш ЕтОАс/вода. Водну фазу ще раз екстрагували ЕтОАс. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини. Даний продукт використовували без якого-небудь додаткового очищення.

Одержання 4

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 404)

До розчину сполуки 403 (150мг, 0,47ммоль) в ДМФ (2,00мл) в реакційній колбі (8мл) додавали морфолін (41мкл, 0,47ммоль), FDPP (253мг, 0,66ммоль) і DIEA (402мкл, 2,35ммоль). Колбу продували аргонном, закривали і потім струшували при кімнатній температурі протягом 24 годин.

Реакційну суміш концентрували у вакуумі при 40°C і потім очищали за допомогою хроматографії, використовуючи як елюент ЕтОАс/петролейний ефір (40-60) 4:1, потім ЕтОАс, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого сиропу.

Приклад 1

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 101)

2-Бром-5-фтортолуол (47мкл, 0,37ммоль) розчиняли в 3мл безводного 1,4-діоксану в посудині в атмосфері аргону. Додавали сполуку 404 (110мг, 0,31ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали Rac-BINAP (7,3мг, 0,012ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,0мг, 0,008ммоль) і Cs_2CO_3 (141мг, 0,43ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи як елюент ЕтОАс/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=0:100-50:50) з одержанням вказа-

ної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 169,7, 160,6, 150,3, 139,8, 139,7, 136,6, 135,4, 134,0, 133,7, 132,4, 131,5, 129,2, 127,9, 127,4, 127,0, 117,8, 115,0, 113,8, 111,7, 66,8, 48,3, 42,8, 20,2, 18,1.

Одержання 5

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]метанон (сполука 405)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи N-метилпіперазин (52мкл, 0,47ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого сиропу.

Приклад 2

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]метанон (сполука 102)

Реакцію проводили, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 405 (143мг, 0,45ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 169,6, 160,6, 150,1, 139,6, 139,5, 136,5, 135,5, 134,0, 133,7, 133,0, 131,4, 129,2, 128,0, 127,4, 127,4, 117,9, 115,0, 113,9, 111,7, 54,8, 47,8, 46,0, 42,1, 20,2, 18,1.

Одержання 6

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-N-метокси-4,N-диметилбензамід (сполука 406)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи сіль гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (46мг, 0,47ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Приклад 3

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-метокси-4,N-диметилбензамід (сполука 103)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 406 (125мг, 0,38ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 168,9, 160,6, 150,0, 140,7, 139,2, 136,5, 135,5, 133,9, 133,8, 131,1, 131,0, 130,5, 129,5, 127,7, 127,3, 117,9, 115,1, 113,9, 111,7, 65,9, 61,1, 20,4, 15,3.

Одержання 7

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 407)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи (тетрагідрофуран-2-іл)метиламін (31мг, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Приклад 4

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-

(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 104)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 407 (85мг, 0,23ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 166,8, 160,6, 150,3, 141,1, 140,1, 136,6, 135,7, 134,2, 133,8, 131,8, 131,4, 128,6, 127,6, 127,4, 127,0, 117,8, 115,2, 113,8, 111,6, 77,6, 68,2, 43,7, 28,7, 25,9, 20,2, 18,1.

Одержання 8

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4,N-диметил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 408)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)амін (36мг, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Приклад 5

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4,N-диметил-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензамід (сполука 105)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 408 (85мг, 0,23ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого сиропу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,41-7,24 (м, 4H), 7,15 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,90 (дт, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 6,23 (шир.с, 1H), 4,17-3,0 (м, 8H), 2,41 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,0-1,45 (м, 4H).

Одержання 9

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 409)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-метоксіетиламін (23мг, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Приклад 6

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 106)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 409 (60мг, 0,17ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сиропу.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 166,9, 160,7, 150,2, 141,2, 140,1, 136,5, 135,7, 134,2, 133,6, 131,7, 131,4, 128,7, 127,6, 127,3, 127,3, 117,8, 115,2, 113,9, 111,7, 71,1, 58,9, 39,8, 20,3, 18,1.

Одержання 10

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід (сполука 410)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 3-морфолін-4-ілпропіламін (45мг, 0,31ммоль) як

амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

Приклад 7

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід (сполука 107)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 410 (37мг, 0,09ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,6, 160,6, 150,3, 140,8, 140,3, 136,5, 135,7, 133,7, 133,7, 131,3, 128,6, 127,3, 127,3, 117,8, 115,2, 113,9, 111,7, 66,9, 58,7, 53,9, 40,6, 24,2, 20,2, 18,1.

Одержання 11

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[5-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-карбоніл]-2-метилфеніл]метанон (сполука 411)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 1-(2-метоксіетил)піперазин (45мг, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

Приклад 8

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-карбоніл]-2-метилфеніл]метанон (сполука 108)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 411 (90мг, 0,22ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 169,5, 160,6, 150,3, 139,6, 139,4, 136,5, 135,4, 134,0, 133,8, 132,9, 131,4, 129,1, 127,9, 127,3, 127,0, 117,8, 115,0, 113,8, 111,6, 70,0, 58,9, 57,8, 53,8, 53,2, 47,7, 42,1, 20,2, 18,1.

Одержання 12

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метил-N-піридин-4-ілметилбензамід (сполука 412)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи С-піридин-4-ілметиламін (31мкл, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 9

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-4-ілметилбензамід (сполука 109)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 412 (100мг, 0,26ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,3, 165,5, 159,5, 151,0, 149,4, 148,4, 139,7, 136,2, 134,3, 134,1, 131,2, 131,1, 131,0, 128,9, 127,1, 127,0, 124,9, 122,1, 117,4, 114,1, 113,5, 111,0, 41,7, 19,5, 17,6.

Одержання 13

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метил-N-піридин-2-ілметилбензамід (сполука 413)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи С-піридин-2-ілметиламін (31мкл, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 10

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-2-ілметилбензамід (сполука 110)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 413 (79мг, 0,21ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,3, 165,3, 159,5, 151,0, 148,8, 148,0, 139,7, 139,6, 136,2, 135,1, 134,9, 134,3, 134,1, 131,2, 131,0, 128,9, 127,1, 127,0, 124,9, 123,4, 117,4, 114,1, 113,4, 111,0, 40,3, 19,5, 17,6.

Одержання 14

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (сполука 414)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи С-піридин-3-ілметиламін (31мкл, 0,31ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 11

3-[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (сполука 111)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 101, використовуючи сполуку 414 (90мг, 0,24ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 165,3, 159,4, 157,8, 150,9, 148,7, 139,7, 136,6, 136,2, 134,3, 134,2, 134,1, 131,3, 131,0, 128,9, 127,1, 127,0, 125,0, 122,0, 120,9, 117,4, 114,1, 113,4, 111,0, 44,6, 19,5, 17,6.

Одержання 15

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 415)

У трубку Шленка завантажували сполуку 402 (4,00г, 13,1ммоль) в 1,4-діоксані (40мл), 1-йод-2-нітробензол (3,91г, 15,7ммоль), Cs₂CO₃ (5,98г, 18,3ммоль), Pd₂(dba)₃ (302мг, 0,33ммоль), і гас-BINAP (308мг, 0,49ммоль). Трубку закривали гумовим ковпачком, продували аргоном протягом 5 хвилин, і потім перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім виливали в суміш води і EtOAc. Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром (40-60)/EtOAc 4:1 з

одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 16

3-[2-Хлор-4-(2-нітрофенілампро)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 416)

До суспензії сполуки 415 (3,00г, 7,06ммоль) в метанолі (20мл) додавали воду (4,0мл) потім гідроксид літію (845мг, 35ммоль). Суміш потім перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш підкисляли (рН 5) повільним додаванням H_2SO_4 (1н), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розтирали в суміші EtOAc/пентан 1:1 (20мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 17/Приклад 271

3-[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 417)

До розчину сполуки 416 (2,42г, 5,90ммоль) в ДМФ (20мл) додавали 2-аміноетанол (541мг, 8,85ммоль), FDPP (2,72г, 7,08ммоль) і DIEA (5мл, 30ммоль) при 0°C. Колбу продували аргоном і залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, і потім виливали в суміш води (100мл), H_2SO_4 (1н, 40мл) і EtOAc (100мл). Фази розділяли, і водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали з допомогою хроматографії, елюючи DCM/метанол 100:2 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Приклад 12

3-[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 112)

До розчину сполуки 417 (2,21г, 4,87ммоль) в метанолі (40мл) додавали цинковий пил (3,18г, 48,7ммоль) і хлорид амонію (1,30г, 24,3ммоль) однією порцією при перемішуванні. На колбу встановлювали трубку з CaCl_2 , і колбу поміщали на масляну баню з температурою, що дорівнює 90°C. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи DCM/метанол 100:5 (об.:об.) потім 100:7 (об.:об.) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,7, 167,8, 150,3, 142,8, 141,2, 140,1, 135,6, 134,2, 131,4, 128,9, 127,8, 127,4, 127,0, 126,8, 125,0, 119,2, 116,5, 115,4, 111,9, 62,1, 42,9, 20,2.

Одержання 18

Метилловий ефір 3-[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 418)

До розчину сполуки 402 (1,00г, 3,29ммоль) і 4-бром-1-фтор-2-нітробензолу (0,4мл, 3,29ммоль) в ДМСО (7,0мл) при перемішуванні повільно дода-

вали трет-бутоксид калію (816мг, 7,27ммоль). Через 4 години при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром (40-60)/EtOAc 9:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Одержання 19

3-[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 419)

До суспензії сполуки 418 (540мг, 1,07ммоль) в метанолі (5мл) додавали воду (0,5мл) і гідроксид літію (128мг, 5,35ммоль). Потім суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш підкисляли (рН 2) повільним додаванням HCl (водн.) (1н), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням продукту, вказаного в заголовку, у вигляді оранжевої твердої речовини. Продукт використовували далі без якого-небудь додаткового очищення.

Одержання 20/Приклад 273

3-[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 420)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-аміноетанол (56мкл, 0,94ммоль) як амін і сполуку 419 (461мг, 0,94ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Приклад 13

3-[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 113)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 112, використовуючи сполуку 420 (280мг, 0,53ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 197,7, 169,5, 152,8, 147,0, 142,0, 141,8, 136,7, 135,4, 133,1, 132,4, 130,2, 129,4, 128,6, 127,2, 125,4, 121,3, 121,3, 119,4, 116,2, 112,7, 61,6, 43,6, 20,2.

Одержання 21

Метилловий ефір 3-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 421)

У реакційну посудину завантажували сполуку 402 (100мг, 0,33ммоль) в 1,4-діоксані (1,0мл), 4-бром-1-йод-2-метилбензол (56мкл, 0,38ммоль), Cs_2CO_3 (15мг, 0,46ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,5мг, 0,008ммоль), і гас-BINAP (7,7мг, 0,012ммоль). Трубку продували аргоном протягом 5 хвилин, закривали і потім перемішували при 150°C протягом 1 години в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури.

ри, і потім виливали в EtOAc. Фільтрування і концентрування у вакуумі давали неочищений продукт. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=10:90-30:70) як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Одержання 22/Приклад 274

3-[4-(4-Бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 422)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 419, використовуючи сполуку 421 (525мг, 1,11ммоль) як складний ефір. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,2, 166,5, 149,8, 141,7, 139,5, 137,8, 135,1, 133,8, 133,8, 133,5, 131,5, 131,1, 129,5, 129,2, 128,2, 125,7, 125,6, 116,7, 114,8, 111,8, 19,8, 17,4.

Приклад 14

3-[4-(4-Бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 114)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-аміноетанол (58мкл, 0,97ммоль) як амін і сполуку 422 (431мг, 0,97ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,6, 165,2, 149,8, 139,4, 139,4, 137,8, 135,1, 134,1, 133,9, 133,5, 131,7, 130,9, 129,5, 128,9, 127,0, 125,7, 125,5, 116,6, 115,0, 111,8, 59,6, 42,1, 19,5, 17,4.

Одержання 23

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 423)

У реакційну посудину завантажували сполуку 402 (750мг, 2,47ммоль) в толуолі (7,5мл), 1-бром-2,4-дифторбензол (0,33мл, 2,96ммоль), Cs₂CO₃ (1,13г, 3,46ммоль), Pd₂(dba)₃ (114мг, 0,12ммоль), і гас-BINAP (116г, 0,18ммоль). Трубку продували аргоном протягом 5 хвилин, закривали і потім повільно нагрівали до 200°C. Реакційну посудину струшували при 200°C протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім виливали в EtOAc. Фільтрування і концентрування у вакуумі давали неочищений продукт. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=2:98-20:80) як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого сиропу.

Одержання 24/Приклад 275

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 424)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 419, використовуючи сполуку 423 (360мг, 0,87ммоль) як складний ефір. Очищення виконували за допомогою флеш-

хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 166,5, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,5, 141,8, 139,3, 133,6, 131,9, 131,5, 131,2, 129,4, 128,3, 126,5 (м), 126,3, 124,1 (дд), 114,7, 112,0 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 19,8.

Одержання 25/Приклад 276

2-[3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно]етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 425)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-аміноетилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (54мг, 0,33ммоль) як амін і сполуку 424 (120мг, 0,30ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 167,8, 166,8, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,1, 141,6, 139,7, 135,9, 135,3, 133,7, 131,7, 131,6, 128,9, 128,8, 127,8, 126,3, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 63,4, 39,7, 20,4, 18,3.

Приклад 15

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 115)

До суспензії сполуки 425 (95мг, 0,19ммоль) в метанолі (1,0мл) додавали воду (0,1мл) і гідроксид літію (23мг, 0,95ммоль). Потім суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Реакційну суміш підкисляли (рН 2) повільним додаванням HCl (водн.) (1н), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=4:1 і 6:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 167,7, 159,4, 155,7, 148,3, 141,5, 139,8, 135,4, 133,8, 131,6, 131,5, 129,0, 128,6, 127,7, 124,6, 124,2, 116,2, 112,8, 111,7, 105,0, 62,3, 42,9, 20,3.

Одержання 26/Приклад 277

3-[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 426)

До розчину сполуки 409 (85мг, 0,25ммоль) і 1-фтор-2-нітробензолу (26мкл, 0,25ммоль) в DMCO (2,0мл) при перемішуванні додавали трет-бутоксид калію (62мг, 0,55ммоль). Через 2,5 години реакційну суміш при кімнатній температурі виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали з допомогою хроматографії, елюючи DCM/EtOAc 4:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого масла.

Приклад 16

3-[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензамід (сполука 116)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 112, використовуючи спо-

луку 426 (72мг, 0,15ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 165,2, 151,2, 144,0, 139,9, 139,2, 134,1, 134,0, 131,5, 130,8, 128,7, 126,8, 126,6, 126,2, 124,4, 123,9, 116,3, 115,4, 114,2, 111,2, 70,3, 59,6, 57,8, 19,4.

Одержання 27

Метилловий ефір 3-[4-(2-амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 427)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 112, використовуючи сполуку 415 (1,8г, 4,38ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

Одержання 28

3-[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 428)

До розчину сполуки 427 (735мг, 1,86ммоль) в етанолі (10мл) додавали розчин гідроксиду натрію (2М, 10мл). Потім суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш робили слабкокислою (рН 5) повільним додаванням льодяної оцтової кислоти (5,0мл), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи DCM/метанол (об.об.=90:10-85:15) як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 197,5, 169,1, 153,3, 145,1, 143,6, 141,7, 136,6, 135,3, 132,6, 132,5, 131,1, 129,6, 128,5, 128,1, 126,8, 126,6, 119,4, 117,6, 116,0, 112,6, 20,4.

Приклад 17

3-[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 117)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи етиламінгідрохлорид (11мг, 0,14ммоль) як амін і сполуку 428 (54мг, 0,14ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,8, 162,6, 150,4, 142,9, 140,8, 140,1, 135,6, 134,2, 132,0, 131,3, 128,7, 127,6, 127,3, 127,0, 126,7, 125,1, 118,9, 116,4, 115,4, 111,8, 35,0, 20,2, 14,8.

Приклад 18

3-[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 118)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 3-амінопропан-1-ол (11мкл, 0,14ммоль) як амін і сполуку 428 (54мг, 0,14ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 167,7, 150,4, 142,9, 141,1, 140,1, 135,6, 134,2, 131,5, 131,4, 128,8,

127,7, 127,4, 127,0, 126,6, 125,1, 119,1, 116,5, 115,4, 111,8, 60,0, 37,4, 31,8, 20,2.

Одержання 29

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 429)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-аміноетанол (190мкл, 3,13ммоль) як амін і сполуку 403 (1,00г, 3,13ммоль) як карбонову кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 30

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-N-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокс)етил]-4-метилбензамід (сполука 430)

Розчин сполуки 429 (490мг, 1,47ммоль), 1,5-дізабіцикло(5.4.0)ундецен-5-ен (0,9мл, 5,88ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (777мг, 5,15ммоль) в ацетонітрилі (2,0мл) перемішували протягом 2 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням сиропу. Сироп перемішували в суміші етанолу (5,0мл) і льодяної оцтової кислоти (0,5мл) протягом 18 годин і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи DCM/EtOAc (об.об.=4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 19

3-2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 119)

2-Бром-5-фтортолуол (8мкл, 0,11ммоль) розчиняли в 1мл безводного 1,4-діоксану в колбі в атмосфері аргону. Додавали сполуку 430 (42мг, 0,09ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали Rac-BINAP (2,1мг, 0,003ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,0мг, 0,002ммоль) і Cs₂CO₃ (41мг, 0,13ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 72 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім розчиняли в ТГФ (1,00мл). До розчину додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (37мг, 0,12ммоль) і суміш перемішували при 60°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу промивали Na₂CO₃ (водн.), водою, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи EtOAc з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого/коричневого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 167,8, 160,6, 150,4, 141,2, 140,2, 136,5, 135,7, 134,3, 133,6, 131,5, 131,4, 128,8, 127,4, 127,4, 126,9, 117,8, 115,2, 113,9, 111,7, 77,2, 62,2, 42, 9,20,2, 18,1.

Одержання 31

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 431)

1-Бром-4-хлор-2-фторбензол (820мкл, 6,58ммоль) розчиняли в 20мл безводного 1,4-діоксану в атмосфері аргону. Додавали сполуку 402 (2,00г, 6,58ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали дициклогексил-(2',4',6'-триізопропілбifenіл-2-іл)фосфан (125мг, 0,26ммоль), Pd(OAc)₂ (30мг, 0,13ммоль) і Cs₂CO₃ (2,68г, 8,22ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 120°C протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:9 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

Одержання 32/Приклад 278

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 432)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 431 (1,71г, 3,96ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використовували без якого-небудь додаткового очищення.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,6, 166,7, 154,8 (д), 148,3, 141,7, 139,0, 133,3, 131,5, 131,4, 129,5, 128,8, 127,7 (д), 127,2 (д), 127,2, 125,2 (д), 124,8 (д), 116,9 (д), 115,6, 112,7, 19,9.

Одержання 33

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїлхлорид (сполука 433)

До суспензії сполуки 432 (100мг, 0,24ммоль) в толуолі (2мл) додавали тiонiлхлорид (35мкл, 0,48ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 20

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 120)

Розчин сполуки 433 (80мг, 0,18ммоль), DIEA (31мкл, 0,18ммоль), і 2-аміноетанол (22мкл, 0,37ммоль) в безводному DCM (2мл) перемішували до завершення реакції, що визначається за даним ТШХ (1 година). Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Очищення за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=40:60-100:0) як елюент, давало вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 167,7, 154,4 (д, J=248 Гц), 147,2, 141,5, 139,6, 135,2, 133,7, 131,6, 131,5, 129,1, 129,1, 128,7 (д, J=9,5 Гц), 127,8, 127,2 (д, J=11,7Гц), 124,9 (д, J=3,6Гц), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д, J=22,8Гц), 113,6, 62,1, 42,9, 20,4.

Приклад 21

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4,N-[-диметилбензамід (сполука 121)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи метиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 167,4, 154,4 (д), 147,1, 141,4, 139,4, 135,1, 133,5, 132,0, 131,6, 129,3, 129,0, 128,6 (д), 127,8, 127,3 (д), 124,9 (д), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 26,8, 20,4.

Приклад 22

Етиловий ефір (2-{3-2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 122)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір (2-аміноацетиламіно)оцтової кислоти (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,8, 169,6, 169,4, 165,4, 154,8 (д), 148,3, 139,9, 139,1, 133,6, 133,5, 131,3, 131,0, 129,4, 127,7 (д), 127,5, 127,2 (д), 127,1, 125,2 (д), 124,8 (д), 117,0 (д), 115,7, 112,6,60,3,42,3,40,6, 19,6, 14,0.

Приклад 23

Етиловий ефір (3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно)оцтової кислоти (сполука 123)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір амінооцтової кислоти (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 170,0, 166,7, 154,4 (д), 147,0, 141,9, 139,5, 135,2, 133,6, 131,7, 131,1, 129,3, 129,1, 128,5 (д), 128,1, 127,3 (д), 124,9 (д), 122,3 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,7, 61,7, 41,9, 20,4, 14,1.

Приклад 24

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксietил)-4-метилбензамід (сполука 124)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-метоксietиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,7, 154,4 (д), 147,0, 141,5, 139,5, 135,2, 133,6, 131,9, 131,5, 129,4, 128,9, 128,5 (д), 128,0, 127,3 (д), 124,9 (д), 122,3 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,7, 71,1, 58,8, 39,8, 20,4.

Приклад 25

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 125)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи циклогексиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 165,8, 154,4 (д), 147,1, 141,1, 139,6, 135,2, 133,6, 132,5, 131,4, 129,3, 128,8, 128,6 (д), 127,8, 127,3 (д), 124,9 (д), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 48,9, 33,2, 25,5, 24,9, 20,4.

Приклад 26

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 126)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,6, 154,4 (д), 147,1, 141,3, 139,5, 135,2, 133,6, 132,1, 131,5, 129,3, 128,9, 128,6 (д), 127,8, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 35,0, 20,4, 14,8.

Приклад 27

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(6-гідроксигексил)-4-метилбензамід (сполука 127)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 6-аміногексанол (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 166,9, 154,5 (д), 147,3, 141,2, 139,5, 135,1, 133,6, 132,1, 131,5, 129,0, 129,0, 128,6 (д), 127,8, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,6 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,5, 62,6, 40,0, 32,5, 29,5, 26,6, 25,3, 20,3.

Приклад 28

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 128)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи ізопропіламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 165,9, 154,5 (д), 147,2, 141,1, 139,6, 135,2, 133,6, 132,3, 131,4, 129,2, 128,8, 128,6 (д), 127,7, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,5 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 42,1, 22,8, 20,3.

Приклад 29

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-ізобутил-4-метилбензамід (сполука 129)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи ізобутиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,8, 154,4 (д), 147,1, 141,3, 139,5, 135,1, 133,6, 132,3, 131,5, 129,3, 128,8, 128,6 (д), 127,9, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 47,4, 28,6, 20,4, 20,2.

Приклад 30

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 130)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2-диметилпропіламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,9, 154,5 (д), 147,2, 141,3, 139,6, 135,1, 133,6, 132,4, 131,5, 129,2, 128,7, 128,6 (д), 128,0, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,5 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 51,0, 32,2, 27,3, 20,4.

Приклад 31

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 131)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-метоксипропіламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,4, 154,4 (д), 147,0, 141,4, 139,4, 135,1, 133,5, 132,1, 131,6, 129,4, 129,0, 128,5 (д), 127,9, 127,3 (д), 124,8 (д), 122,4 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 72,4, 58,8, 39,2, 28,7, 20,4.

Приклад 32

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-[3-(2-окспіролідін-1-іл)пропіл]бензамід (сполука 132)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 1-(3-амінопропіл)піролідін-2-он (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,9, 176,3, 166,3, 154,3 (д), 146,8, 141,5, 139,2, 135,0, 133,4, 131,8, 131,6, 129,7, 128,9, 128,7, 128,1 (д), 127,6 (д), 124,8 (д), 122,0 (д), 117,3, 116,9 (д), 113,8, 47,5, 39,6, 35,7, 30,9, 26,2, 20,5, 18,0.

Приклад 33

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-диметиламіноетил)-4-метилбензамід (сполука 133)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-диметиламіноетиламін (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 166,7, 154,5 (д), 147,2, 141,4, 139,4, 135,1, 133,6, 131,8, 131,5, 129,3, 129,0, 128,5 (д), 128,3, 127,4 (д), 124,8 (д), 122,6 (д), 117,1, 117,0 (д), 113,6, 57,8, 44,9, 37,0, 20,4.

Приклад 34

2-{3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 134)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи 2-аміноетилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (61мг, 0,37ммоль) як амін і сполуку 432 як кислоту (140мг, 0,33ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 167,8, 166,7, 154,5 (д), 146,9, 141,8, 139,5, 135,9, 135,2, 133,5, 131,7, 131,6, 129,6, 129,0, 128,6 (д), 128,0, 127,3 (д), 126,3, 124,9 (д), 122,1 (д), 117,2, 117,0 (д), 113,8, 63,4, 39,7, 20,4, 18,3.

Приклад 35

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-цис-(4-гідроксициклогексил)-4-метилбензамід (сполука 135)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 4-аміноциклогексанол (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 165,9, 154,3 (д), 146,9, 141,4, 139,5, 135,2, 133,6, 132,3, 131,6, 129,6, 128,9, 128,5 (д), 127,8, 127,3 (д), 124,9 (д), 122,1 (д), 117,3, 117,0 (д), 113,8, 66,1, 47,4, 31,4, 27,2, 20,4.

Приклад 36

3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-N-транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилбензамід (сполука 136)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 4-аміноциклогексанол (0,13ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,0, 154,4 (д), 146,9, 141,2, 139,6, 135,2, 133,6, 132,2, 131,5, 129,5, 128,9, 128,7 (д), 127,7, 127,2 (д), 124,9 (д), 122,2 (д), 117,2, 117,1 (д), 113,7, 69,8, 48,3, 34,0, 30,9, 20,4.

Приклад 37

Трет-бутиловий ефір (2-[3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїл аміно) етил)карбамінової кислоти (сполука 137) Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи трет-бутиловий ефір (2-аміноетил)карбамінової кислоти (2,4ммоль) як амін.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,8, 165,3, 155,6, 154,8 (д), 148,4, 139,6, 139,2, 133,6, 133,6, 131,8, 131,0, 129,2, 127,8 (д), 127,2, 127,2 (д), 127,1, 125,2 (д), 124,8 (д), 117,0 (д), 115,8, 112,6, 77,6, 39,7, 39,5, 28,1, 19,6.

Приклад 38

N-(2-Аміноетил)-3-[2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 138)

Розчин сполуки 137 (100мг, 0,8ммоль) в суміші EtOAc (5мл), метанолу (5мл) і 4M HCl (водн., 1,5мл) перемішували при 70°C протягом 2 годин. Сиру суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/DCM/триетиламін 20:80:1 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,8, 165,4, 154,8 (д), 148,4, 139,6, 139,2, 133,6, 133,5, 131,7, 131,0, 129,2, 127,7 (д), 127,3, 127,1 (д), 127,0, 125,2 (д), 124,8 (д), 117,0 (д), 115,7, 112,6, 40,3, 40,0, 19,6.

Приклад 39

(2-[3-[Г2-Хлор-4-(4-хлор-2-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно)ацетиламіно)оцтова кислота (сполука 139) До суспензії сполуки 122 (100мг, 0,18ммоль) в метанолі (2мл) додавали воду (0,2мл), потім гідроксид літію (21мг, 0,89ммоль). Потім суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Реакційну суміш підкисляли (рН 5) повільним додаванням H₂SO₄ (1н), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc з 0-2% оцтової кислоти як елюенту з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,8, 171,0, 169,1, 165,4, 154,8 (д), 148,3, 139,9, 139,2, 133,5, 131,3, 131,0, 129,4, 127,7 (д), 127,5, 127,2 (д), 127,1, 125,2 (д), 124,8, 116,9 (д), 115,8, 112,6, 42,3, 40,7, 19,6.

Одержання 34

Метилловий ефір 3-(2-хлор-4-нітробензоїл)-4-метоксибензойної кислоти (сполука 434)

У суху колбу завантажували метилловий ефір 3-йод-4-метоксибензойної кислоти (8,9г, 30,5ммоль), і вміст колби упарювали і потім заповнювали аргоном і цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (50мл), і розчин охолоджували до -50°C; потім повільно додавали хлорид ізопропілмагнію (15,2мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 30,5ммоль) протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру нижче -40°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 45 хвилин. По краплях додавали ТГФ-розчин ZnCl₂ (5,19г, 38,1ммоль, 1,0М) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при

0°C протягом 20 хвилин; потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (7,04г, 32,0ммоль) і Cu(OAc)₂ (122мг, 0,61ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода, потім струшували і розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:6, потім 1:3, як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 35

Метилловий ефір 3-(4-аміно-2-хлорбензоїл)-4-метоксибензойної кислоти (сполука 435)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 434 (22,9ммоль) як нітростолуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 36

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойної кислоти (сполука 436)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 431, використовуючи 1-бром-2,4-дифторбензол (3,94ммоль) і сполуку 435 (3,28ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Одержання 37/Приклад 279

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 437)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 436 (0,92г, 2,13ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використовували без якого-небудь додаткового очищення.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 191,4, 166,4, 160,6, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 149,2, 133,8, 133,7, 133,5, 130,6, 129,2, 126,5, 126,4 (дд), 124,2 (дд), 122,8, 114,7, 112,0, 111,7, 105,0 (дд), 56,1.

Одержання 38

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїлхлорид (сполука 438)

До суспензії сполуки 437 (292мг, 0,7ммоль) в толуолі (3мл) додавали тіонілхлорид (100мкл, 1ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 40

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 140)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноетанол (0,28ммоль) і сполуку 438 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 191,7, 165,0, 159,2, 158,8 (дд), 155,6 (дд), 149,2, 133,8, 133,6, 131,6, 129,0, 128,3, 126,6, 126,5, 126,4 (дд), 124,2 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,7, 111,6, 105,0 (дд), 59,7, 56,0, 42,1.

Приклад 41

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 141)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2-дифторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 438 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 191,6, 165,5, 159,5, 158,8 (дд), 155,6 (дд), 149,2, 133,8, 133,6, 131,8, 129,2, 128,4, 126,5, 126,4 (дд), 125,5, 124,2 (дд), 114,8, 114,5 (т), 112,0 (дд), 111,8, 111,7, 105,0 (дд), 56,1, 41,5.

Приклад 42

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 142)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 438 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,7, 166,5, 160,6, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,7, 134,9, 133,4, 132,4, 129,7, 129,5, 128,7, 126,4, 124,5 (дд), 124,1 (дд), 116,0, 112,9, 111,6 (дд), 111,5, 104,9 (дд), 82,8 (д), 56,1, 40,5 (д).

Приклад 43

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 143)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1,2-діол (0,28ммоль) і сполуку 438 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 191,7, 165,3, 159,2, 158,8 (дд), 155,6 (дд), 149,2, 133,8, 133,6, 131,6, 129,0, 128,3, 126,6, 126,4, 126,4 (дд), 124,2 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,7, 111,6, 105,0 (дд), 70,4, 63,9, 56,0, 42,9.

Приклад 44

N-Карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 144)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноацетамід (0,28ммоль) і сполуку 438 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 191,8, 171,1, 165,2, 159,4, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,3, 133,9, 133,7, 131,9, 129,1, 128,6, 126,7, 126,4 (дд), 126,2, 124,3 (дд), 114,9, 112,0 (дд), 111,8, 111,7, 105,1 (дд), 56,1, 42,4.

Одержання 39

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїлхлорид (сполука 439)

До суспензії сполуки 424 (1,8г, 4,5ммоль) в толуолі (10мл) додавали тіонілхлорид (650мкл, 9,0ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 45

N-Карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 145)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноацетамід (4,48ммоль) і сполуку 439 (2,24ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 194,7, 170,8, 165,3, 158,9 (дд), 155,6 (дд), 149,5, 139,7, 139,3, 133,8, 133,7, 131,4, 131,0, 129,2, 127,3, 126,5 (дд), 126,3, 124,1 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 42,3, 19,6.

Приклад 46

N-Бензил-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 146)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи бензиламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,6, 159,2 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,4, 139,8, 138,1, 135,3, 133,8, 131,7, 131,5, 128,9, 128,7, 128,3, 127,9, 127,8, 127,6, 124,8 (дд), 124,2 (дд), 116,1, 112,6, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 44,1, 20,3.

Приклад 47

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 147)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,9, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,6, 139,9, 135,3, 133,8, 131,6, 131,4, 128,9, 128,4, 127,7, 124,7 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 82,7 (д), 40,5 (д), 20,3.

Приклад 48

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 148)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2,2-трифторетиламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 166,9, 159,4 (дд), 155,8 (дд), 148,5, 142,1, 140,0, 135,4, 133,9, 131,6, 130,6, 129,0, 128,2, 127,8, 124,8 (дд), 124,2 (кв),

124,1 (дд), 116,2, 112,7, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 41,1 (кв), 20,3.

Приклад 49

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-етил-4-метилбензамід (сполука 149)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,7, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,1, 139,7, 135,3, 133,8, 132,1, 131,5, 128,9, 128,4, 127,6, 124,8 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,6, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 35,0, 20,3, 14,8.

Приклад 50

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметил-4-метилбензамід (сполука 150)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи циклогексилметиламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,8, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,2, 141,2, 139,7, 135,3, 133,8, 132,3, 131,5, 128,8, 128,7, 127,7, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 46,3, 38,0, 30,9, 26,4, 25,8, 20,4.

Приклад 51

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 151)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 1-аміно-2-пропанол (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 167,6, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,4, 139,8, 135,4, 133,9, 131,6, 131,5, 129,1, 128,4, 127,7, 124,7 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 67,4, 47,6, 21,0, 20,3.

Приклад 52

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 152)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1,2-діол (4,48ммоль) і сполуку 439 (2,24ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 168,3, 159,3 (дд), 155,8 (дд), 148,6, 141,5, 139,9, 135,4, 134,0, 131,5, 130,9, 129,2, 128,0, 127,6, 124,8 (д), 124,1 (дд), 116,1, 112,6, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 71,1, 63,8, 42,8, 20,3.

Приклад 53

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметилпропіл)-4-метилбензамід (сполука 153)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-

амінобутан-1-ол (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 167,4, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,5, 141,2, 139,8, 135,4, 133,9, 131,8, 131,4, 128,9, 128,2, 127,7, 124,8 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,6, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 64,9, 53,8, 24,2, 20,3, 10,7.

Приклад 54

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропіл)бензамід (сполука 154)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2,3,3,3-пентафторпропіламін (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,4, 166,9, 159,4 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 142,2, 140,0, 135,4, 133,8, 131,7, 130,6, 129,0, 128,4, 127,9, 124,8 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 112,7, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 39,2 (т), 20,4.

Приклад 55

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метилбензамід (сполука 155)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропанол (0,13ммоль) і сполуку 439 (0,11ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 167,6, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,4, 139,8, 135,3, 133,8, 131,5, 128,9, 128,4, 127,7, 124,8 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 60,0, 37,4, 31,9, 20,3.

Приклад 56

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метилбензамід (сполука 156)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 167,6, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,3, 140,0, 135,4, 133,9, 132,2, 131,5, 128,7, 128,4, 127,6, 124,7 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 70,6, 56,6, 24,7, 20,3.

Приклад 57

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метилбензамід (сполука 157)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1,3-діол (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 167,7, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,4, 141,5, 140,0, 135,4, 133,9, 132,0, 131,5, 128,7, 128,4, 127,7, 124,7 (дд), 124,1 (дд),

116,2, 112,8, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 67,7, 59,2, 20,3, 20,0.

Приклад 58
Етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 158)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір амінооцтової кислоти (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 170,0, 166,6, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,2, 141,9, 139,7, 135,3, 133,7, 131,6, 131,1, 129,0, 128,7, 128,0, 124,5 (дд), 124,3 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 61,7, 41,9, 20,4, 14,1.

Приклад 59

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-гідроксибутил)-4-метилбензамід (сполука 159)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 4-амінобутанол (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 166,8, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,2, 141,2, 139,6, 135,3, 133,7, 132,1, 131,5, 129,0, 128,7, 127,7, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 62,4, 39,9, 29,8, 26,3, 20,4.

Приклад 60

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідрокси-1,1-диметилбутил)-4-метилбензамід (сполука 160)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 4-аміно-4-метилпентан-2-ол (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,0, 165,8, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 147,9, 141,0, 139,2, 135,1, 133,5, 133,3, 131,4, 129,1, 128,9, 128,2, 124,6 (дд), 124,3 (дд), 116,1, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 65,7, 53,8, 50,5, 28,4, 25,7, 24,6, 20,4.

Приклад 61

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензамід (сполука 161)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-фенілпропіламін (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,6, 159,3 (дд), 155,6 (дд), 148,2, 141,4, 141,2, 139,6, 135,3, 133,8, 132,0, 131,5, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,6, 126,1, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 39,9, 33,5, 31,0, 20,3.

Приклад 62

(R)-3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(1-гідроксиметил-3-метилбутил)-4-метилбензамід (сполука 162)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи (R)-

лейцинол (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 167,4, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 141,4, 139,8, 135,4, 133,8, 131,8, 131,5, 128,8, 128,6, 127,8, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 66,2, 50,6, 40,3, 25,1, 23,0, 22,3, 20,4.

Приклад 63

3-[4-(2,4-Дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід (сполука 163)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,0, 167,1, 159,1 (дд), 155,6 (дд), 149,2, 140,0, 139,9, 132,6, 131,3, 131,1, 128,6, 128,2, 126,1, 124,6 (дд), 124,5 (дд), 114,1, 111,5 (дд), 104,8 (дд), 82,6 (д), 40,5 (д), 19,7.

Приклад 64

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-ізопропіл-4-метилбензамід (сполука 164)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи ізопропіламін (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 165,9, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,2, 141,0, 139,8, 135,4, 133,8, 132,3, 131,4, 128,7, 128,7, 127,6, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 42,0, 22,8, 20,3.

Приклад 65

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексил-4-метилбензамід (сполука 165)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи циклогексиламін (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 165,8, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 141,0, 139,8, 135,4, 133,8, 132,5, 131,4, 128,8, 128,6, 127,6, 124,7 (дд), 124,3 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 48,9, 33,2, 25,6, 24,9, 20,3.

Приклад 66

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метилбензамід (сполука 166)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2-дифторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,4, 167,1, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 142,0, 140,0, 135,4, 133,8, 131,7, 130,8, 129,0, 128,6, 127,7, 124,6 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 113,6 (т), 112,8, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 42,3 (т), 20,4.

Приклад 67

Метилловий ефір 5-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}-4-оксопентанової кислоти (сполука 167) Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи метилловий ефір 5-аміно-4-оксопентанової кислоти (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 203,9, 195,5, 172,9, 166,5, 159,2 (дд), 155,5 (дд), 148,2, 141,9, 139,7, 135,3, 133,8, 131,6, 131,0, 129,0, 128,6, 127,9, 124,4 (дд), 124,3 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 52,0, 49,6, 34,6, 27,6, 20,4.

Приклад 68

N-[(2-Карбамоїлетилкарбамоїл)метил]-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 168)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-(2-аміноацетиламіно)пропіонамід (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 197,6, 176,6, 171,8, 169,4, 161,2 (дд), 158,0 (дд), 151,6, 142,5, 141,5, 136,4, 135,2, 132,5, 130,5, 129,0, 128,3, 127,7 (дд), 125,8 (дд), 116,6, 113,0, 112,7 (дд), 105,8 (дд), 44,2, 37,0, 35,9, 20,3.

Приклад 69

Етиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 169)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір (2-аміноацетиламіно)оцтової кислоти (0,28ммоль) і сполуку 439 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,7, 169,7, 169,4, 165,4, 158,9 (дд), 155,7 (дд), 149,4, 139,9, 139,4, 133,8, 133,8, 131,2, 131,0, 129,3, 127,4, 126,5 (дд), 126,4, 124,1 (дд), 114,9, 112,0(дд), 111,8, 105,0 (дд), 60,3, 42,2, 40,5, 19,6, 14,0.

Приклад 70

N-Аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 170)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи аліламін (0,50ммоль) і сполуку 439 (0,25ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 166,5, 159,3 (дд), 155,6 (дд), 148,1, 141,5, 139,7, 135,3, 134,0, 133,7, 131,8, 131,6, 128,9, 128,8, 127,7, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 116,9, 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 42,5, 20,4.

Приклад 71

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-сульфамойлетил)бензамід (сполука 171)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи амід 2-аміноетансульфонової кислоти (0,50ммоль) і сполуку 439 (0,25ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,6, 165,3, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,5, 139,8, 139,5, 133,8, 131,4, 131,1, 129,0, 127,1, 126,5 (дд), 126,2, 124,1 (дд), 114,9, 112,0(дд), 111,8, 105,0 (дд), 53,5, 34,7, 19,6.

Приклад 72

N-(2-Ацетиламіноетил)-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 172)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи N-(2-аміноетил)ацетамід (0,50ммоль) і сполуку 439 (0,25ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,9, 172,1, 167,6, 159,3 (дд), 155,8 (дд), 148,6, 141,3, 139,8, 135,3, 133,8, 131,5, 131,3, 129,0, 128,1, 127,9, 124,9 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,5, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 40,9, 39,8, 23,0, 20,3.

Одержання 40

8-Піридин-2-іловий ефір 4-бром-2-хлоріобензойної кислоти (сполука 440)

Суміш 4-бром-3-хлорбензойної кислоти (5,00г, 21,24ммоль), 2,2'-дитіодипіридину (4,68г, 21,24ммоль) і трифенілфосфіну (5,57г, 21,24ммоль) в ацетонітрилі (150мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Кристали фільтрували і промивали петролейним ефіром з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 41

Метилловий ефір 3-(4-бром-2-хлорбензоїл)-4-метоксибензойної кислоти (сполука 441)

До розчину метилового ефіру 3-йод-4-метоксибензойної кислоти (6,31г, 21,6ммоль) в ТГФ (20мл) додавали 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (11,0мл, 22,00ммоль) при -50°C. Реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали сполуку 440 (5,91г, 18ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин при тій же температурі. Далі розчин гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Водну фазу екстрагували двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті, і додавали силікагель. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали з допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 5:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла, яке затвердівало до білої твердої речовини.

Одержання 42

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойної кислоти (сполука 442)

Суміш сполуки 441 (4,65г, 12,1ммоль), 2,6-дифтораніліну (1,87г, 14,5ммоль), дициклогексил-(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфану (231мг, 0,48ммоль), Pd(OAc)₂ (54мг, 0,24ммоль), Cs₂CO₃ (8,3г, 16,9ммоль) і целіту (4,0г) в 1,4-діоксані (30мл) перемішували при 130°C протягом 18 годин. Суміш концентрували разом з силікагелем. Залишок очищали за допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 3:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 43/Приклад 280

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойна кислота (сполука 443)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 442 (1,00г, 2,40ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використовували без якого-небудь додаткового очищення.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 191,5, 166,4, 160,6, 157,5 (дд), 149,0, 133,9, 133,5, 133,3, 130,6, 129,1, 126,7, 126,5 (т), 122,9, 116,4 (т), 114,6, 112,5 (м), 112,0, 111,7, 56,1.

Одержання 44

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїлхлорид (сполука 444) До суспензії сполуки 443 (590 мг, 1,4ммоль) в толуолі (7мл) додавали тіонілхлорид (206 мкл, 2,8ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 73

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 173)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноетанол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CD₃CN) δ 193,6, 167,5, 161,1, 159,0 (дд), 149,9, 135,0, 134,4, 132,8, 130,5, 129,7, 129,4, 127,9, 127,6 (т), 117,8 (т), 116,3, 113,3 (м), 113,2, 112,8, 62,0, 56,9, 43,5.

Приклад 74

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 174)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,9, 166,6, 160,6, 157,5 (дд), 147,7, 134,6, 133,0, 132,4, 129,5, 129,4, 128,7, 126,4, 125,7 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,5, 82,7 (д), 56,0, 40,5 (д).

Приклад 75

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 175)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1,2-діол (0,28ммоль) і сполуку 444

(0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (ацетон-D₆) δ 192,8, 167,7, 161,1, 159,0 (дд), 149,8, 134,8, 134,1, 132,8, 130,6, 129,6, 129,5, 127,6, 127,4 (т), 118,1 (т), 116,1, 113,1 (м), 113,0, 112,4, 72,2, 64,6, 56,5, 43,9.

Приклад 76

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-гідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 176)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1-ол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 193,1, 167,4, 160,5, 157,5 (дд), 147,9, 134,6, 133,2, 132,4, 129,3, 129,1, 128,7, 126,4, 125,7 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,7, 112,2 (м), 111,5, 59,7, 56,0, 37,1, 32,1.

Приклад 77

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-фенетилбензамід (сполука 177)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи фенілетиламін (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,8, 166,3, 160,5, 157,4 (дд), 147,5, 138,9, 134,5, 132,9, 132,5, 129,8, 129,2, 128,8, 128,7, 128,4, 126,9, 126,6, 125,6 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,6, 56,0, 41,3, 35,8.

Приклад 78

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-4-метоксибензамід (сполука 178)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,9, 167,3, 160,5, 157,5 (дд), 147,8, 134,6, 133,1, 132,5, 129,3, 129,3, 128,5, 127,0, 125,7 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,7, 112,2 (м), 111,5, 70,7, 56,6, 56,0, 24,7.

Приклад 79

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензамід (сполука 179)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-морфолін-4-ілетиламін (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,9, 166,3, 160,5, 157,5 (дд), 147,7, 134,5, 133,0, 132,5, 129,5, 129,3, 128,6, 126,9, 125,7 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,7, 112,2 (м), 111,6, 66,9, 57,0, 56,0, 53,3, 36,2.

Приклад 80

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)-4-метоксибензамід (сполука 180)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1,3-діол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 193,0, 167,6, 160,6, 157,4 (дд), 147,7, 134,7, 133,2, 132,4, 129,3, 129,3, 128,8, 126,8, 125,7 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,4, 67,6, 59,3, 56,0, 20,0.

Приклад 81

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метилбензамід (сполука 181)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-метиламіноетанол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,8, 159,4, 157,4 (дд), 147,5, 134,5, 133,0, 132,7, 129,7, 129,7, 129,1, 125,6 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2(м), 111,6, 61,2, 56,0.

Приклад 82

Етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}оцтової кислоти (сполука 182)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір амінооцтової кислоти (0,84ммоль) і сполуку 444 (0,42ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,8, 170,1, 166,4, 160,7, 157,5 (дд), 147,6, 134,6, 133,1, 132,4, 129,5, 129,4, 128,9, 126,0, 125,6 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,5, 61,6, 56,0, 41,9, 14,2.

Приклад 83

Етиловий ефір (2-{3-[2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїламіно}ацетиламіно)оцтової кислоти (сполука 183)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи етиловий ефір (2-аміноацетиламіно)оцтової кислоти (0,84ммоль) і сполуку 444 (0,42ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,9, 169,9, 169,7, 166,9, 160,7, 157,5 (дд), 147,8, 134,6, 133,2, 132,4, 129,4, 129,3, 129,2, 125,7, 125,6 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,4, 61,5, 56,0, 43,7, 41,4, 14,1.

Приклад 84

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-N,N-біс-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 184)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-(2-гідроксіетиламіно)етанол (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 193,0, 172,8, 159,1, 157,4 (дд), 147,6, 134,5, 133,1, 132,5, 129,8, 129,5, 129,2,

128,3, 125,6 (т), 117,1 (т), 116,0, 112,8, 112,2 (м), 111,6, 60,7 (шир.с), 53,5 (шир.с), 49,9 (шир.с).

Приклад 85

3-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метокси-N,N-біс-(2-метоксіетил)бензамід (сполука 185)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи біс-(2-метоксіетил)амін (0,28ммоль) і сполуку 444 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,9, 171,4, 158,8, 157,5 (дд), 147,7, 134,5, 133,1, 132,2, 129,5, 129,5, 129,1, 128,8, 125,6 (т), 117,2 (т), 115,9, 112,6, 112,1 (м), 111,5, 70,6, 58,8, 56,0, 49,9 (шир.с), 45,5 (шир.с).

Одержання 45

Метиловий ефір 3-[2-хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 445)

1-Бром-3-фтор-2-метилбензол (189мг, 1,0ммоль) розчиняли в 4мл безводного 1,4-діоксану в атмосфері аргону. Додавали сполуку 402 (304мг, 1,00ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали дициклопексил-(2',4',6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфан (19мг, 0,04ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5мг, 0,02ммоль) і Cs_2CO_3 (407мг, 1,25ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 120°C протягом 60 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір (40-60) 1:4 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ

Одержання 46/Приклад 281

3-[2-Хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 446)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 445 (185мг, 0,45ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використовували без якого-небудь додаткового очищення.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,3, 166,5, 161,3 (д), 149,9, 141,7, 140,3 (д), 139,4, 133,8, 133,7, 131,5, 131,2, 129,2, 128,2, 127,3 (д), 125,9, 119,4 (д), 119,2 (д), 115,0, 112,0, 111,2 (д), 19,8, 9,5 (д).

Одержання 47

3-[2-Хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїлхлорид (сполука 447)

До суспензії сполуки 446 (158мг, 0,4ммоль) в толуолі (3мл) додавали тіонілхлорид (58мкл, 0,8ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 86

3-[2-Хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 186)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноетанол (0,26ммоль) і сполуку 447 (0,13ммоль). Очищення виконували за допомогою

флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 167,8, 162,0 (д), 149,1, 141,4, 140,0, 139,8 (д), 135,5, 134,0, 131,5, 128,9, 127,9, 127,6, 127,2 (д), 119,7 (д), 119,0 (д), 116,3, 112,8, 112,0(д), 62,3, 42,9, 20,3, 9,6 (д).

Приклад 87

3-[2-Хлор-4-(3-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 187)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2,2-трифторетиламін (0,26ммоль) і сполуку 447 (0,13ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 166,8, 162,0 (д), 149,2, 142,0, 140,2, 139,7 (д), 135,5, 134,0, 131,6, 130,5, 128,9, 127,7, 127,2 (д), 124,1 (кв), 119,9 (д), 119,2 (д), 116,3, 112,7, 112,1 (д), 41,1 (кв), 20,3, 9,6 (д).

Одержання 48

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 448)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 445, використовуючи 1-бром-2-хлор-4-фторбензол (209мг, 1,0ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 49/Приклад 282

3-[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойна кислота (сполука 449)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 448 (142мг, 0,33ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використовували без якого-небудь додаткового очищення.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,4, 166,5, 158,9 (д), 149,7, 141,8, 139,3, 133,6, 131,5, 131,2, 129,6 (д), 129,3, 128,2, 127,6 (д), 126,3, 117,4 (д), 115,3 (д), 114,9, 111,9, 19,8.

Одержання 50

3-[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїлхлорид (сполука 450)

До суспензії сполуки 449 (102мг, 0,24ммоль) в толуолі (3мл) додавали тіонілхлорид (35мкл, 0,5ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 88

3-[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 188)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноетанол (0,26ммоль) і сполуку 450 (0,13ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 167,7, 158,6 (д), 147,7, 141,5, 139,6, 135,3, 133,7, 133,4 (д), 131,6, 131,5, 129,1, 127,8, 127,3 (д), 123,2 (д), 117,5 (д), 117,0, 114,9 (д), 113,5, 62,2, 42,9, 20,4.

Приклад 89

3-[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід (сполука 189)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2,2-трифторетиламін (0,26ммоль) і сполуку 450 (0,13ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 166,7, 158,7 (д), 147,7, 142,3, 139,9, 135,4, 133,7, 133,3 (д), 131,7, 130,6, 129,0, 127,9, 127,3 (д), 124,1 (кв), 123,2 (д), 117,6 (д), 116,9, 114,9 (д), 113,5, 41,1 (кв), 20,4.

Одержання 51

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 451)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 445, використовуючи 1-бром-4-фторбензол (110мкл, 1,0ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 90

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 190)

До розчину сполуки 451 (96мг, 0,24ммоль) в ацетонітрилі (0,7мл) і 2-аміноетанолу (0,50мл) додавали K_2CO_3 (50мг, 0,36ммоль) і перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували і концентрували на силікагелі у вакуумі. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішами MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,9, 167,9, 159,5 (д), 149,5, 141,0, 140,0, 135,8 (д), 135,5, 134,2, 131,4, 128,9, 127,4, 126,8, 123,9 (д), 116,3 (д), 115,7, 112,1, 61,7, 42,9, 20,2.

Одержання 52

Метилловий ефір 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метилбензойної кислоти (сполука 452)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 445, використовуючи бромбензол (110мл, 1,0ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 91

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксietил)-4-метилбензамід (сполука 191)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 452 (0,26ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 165,2, 148,7, 140,3, 139,4, 134,1, 133,9, 131,7, 130,9, 129,4,

129,0, 127,1, 126,1, 122,8, 120,2, 115,3, 112,2, 59,6, 42,1, 19,5.

Одержання 53 Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(3,5-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 453)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 445, використовуючи 1-бром-3,5-дифторбензол (115мкл, 1,0ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 92

3-[2-Хлор-4-(3,5-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 192)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 453 (0,26ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 194,9, 165,2, 163,1 (дд), 146,5, 143,9 (т), 139,8, 138,8, 133,5, 133,3, 131,8, 131,1, 129,3, 128,5, 127,5, 117,4, 114,1, 101,2 (м), 96,7 (т), 59,6, 42,1, 19,7.

Одержання 54

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(3-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 454)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 445, використовуючи 1-бром-3-фторбензол (110мкл, 1,0ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 93

3-[2-Хлор-4-(3-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 193)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 454 (0,26ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 194,8, 165,2, 162,8 (д), 147,6, 142,6 (д), 139,6, 139,1, 133,8, 133,6, 131,8, 131,0 (д), 131,0, 129,2, 127,3, 116,3, 115,2, 113,1, 108,7 (д), 105,9 (д), 59,6, 42,1, 19,6.

Одержання 55

Метилловий ефір 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензойної кислоти (сполука 455)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 431, використовуючи 1-бром-4-фторбензол (1,88ммоль) і сполуку 435 (1,56ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 94

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 194)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 455 (0,15ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 191,6, 165,0, 159,1, 158,0 (д), 148,9, 136,6 (д), 134,1, 133,8, 131,5, 129,1, 128,2, 126,4, 126,2, 122,6 (д), 116,0 (д), 114,8, 111,7, 111,5, 59,7, 56,0, 42,1.

Одержання 56

Метилловий ефір 3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензойної кислоти (сполука 456)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 431, використовуючи бромбензол (1,88ммоль) і сполуку 435 (1,56ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 95

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метоксибензамід (сполука 195)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 456 (0,15ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 191,6, 165,0, 159,1, 148,4, 140,4, 134,0, 133,7, 131,5, 129,4, 129,1, 128,2, 126,4, 126,4, 122,7, 120,0, 115,2, 112,1, 111,5, 59,7, 56,0, 42,1.

Одержання 57/Приклад 283

3-(2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл)-4-метоксибензойна кислота (сполука 457)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 455 (230мг, 0,56ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використали без якого-небудь додаткового очищення.

Одержання 58

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензоїлхлорид (сполука 458)

До суспензії сполуки 457 (0,56ммоль) в толуолі (2мл) додавали тіонілхлорид (81мкл, 1,1ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 96

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 196)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2-дифторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 458 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl $_3$) δ 192,6, 166,8, 160,7, 159,6 (д), 148,8, 135,9 (д), 135,2, 133,7, 132,3, 129,8, 128,7, 128,5, 125,7, 124,1 (д), 116,4 (д), 115,5, 113,7 (т), 112,3, 111,5, 56,1, 42,3 (т).

Приклад 97

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 197)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 458 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,6, 166,6, 160,5, 159,6 (д), 148,7, 136,0 (д), 135,2, 133,7, 132,1, 129,7, 128,6, 126,4, 124,0 (д), 116,4 (д), 115,5, 112,3, 111,5, 82,8 (д), 56,1, 40,5 (д).

Приклад 98

3-[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 198)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1,2-діол (0,28ммоль) і сполуку 458 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (зміш. розч.) δ 193,2, 168,1, 160,5, 159,5 (д), 149,0, 136,1 (д), 135,3, 134,0, 132,4, 129,6, 128,9, 128,0, 126,0, 123,8 (д), 116,4 (д), 115,5, 112,2, 111,5, 71,1, 63,7, 56,1, 42,7.

Приклад 99

N-Карбамоїлметил-3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 199)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноацетамід (0,28ммоль) і сполуку 458 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 191,7, 171,1, 165,3, 159,4, 158,1 (д), 149,0, 136,8 (д), 134,1, 133,9, 131,8, 129,2, 128,5, 126,4, 126,2, 122,7 (д), 116,1 (д), 114,9, 111,8, 111,7, 56,1, 42,4.

Одержання 59/Приклад 284

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензойна кислота (сполука 459)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 416, використовуючи сполуку 456 (264мг, 0,67ммоль) як складний ефір. Вказану в заголовку сполуку використали без якогось-небудь додаткового очищення.

Одержання 60

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензоїлхлорид (сполука 460)

До суспензії сполуки 459 (0,67ммоль) в толуолі (2мл) додавали тіонілхлорид (98мкл, 1,3ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 100

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,2-дифторетил)-4-метоксибензамід (сполука 200)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2,2-дифторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 460 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,6, 166,8, 160,7, 148,1, 140,1, 135,1, 133,6, 132,4, 129,8, 129,6, 128,7, 125,7, 123,9, 121,1, 116,1, 113,7 (т), 112,9, 111,5, 56,1, 42,3 (т).

Приклад 101

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2-фторетил)-4-метоксибензамід (сполука 201)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-фторетиламін (0,28ммоль) і сполуку 460 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,6, 166,6, 160,5, 148,0, 140,2, 135,1, 133,6, 132,2, 129,7, 129,6, 128,9, 128,6, 126,4, 123,8, 121,1, 116,1, 113,0, 111,5, 82,8, 56,1, 40,5.

Приклад 102

3-(2-Хлор-4-феніламінобензоїл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метоксибензамід (сполука 202)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-амінопропан-1,2-діол (0,28ммоль) і сполуку 460 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (зміш. розч.) δ 193,2, 168,1, 160,5, 148,3, 140,1, 135,2, 133,9, 132,4, 129,6, 128,9, 128,2, 126,0, 123,7, 121,0, 116,0, 112,8, 111,5, 71,1, 63,7, 56,1, 42,7.

Приклад 103

N-Карбамоїлметил-3-(2-хлор-4-феніламінобензоїл)-4-метоксибензамід (сполука 203)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноацетамід (0,28ммоль) і сполуку 460 (0,14ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (зміш. розч.) δ 193,2, 172,2, 167,3, 160,7, 148,6, 140,3, 135,3, 133,9, 132,3, 129,8, 129,6, 129,2, 128,1, 125,7, 123,7, 121,0, 116,0, 112,8, 111,5, 56,1, 43,1.

Одержання 61

Метилловий ефір 4-хлор-3-(2-хлор-4-нітробензоїл)бензойної кислоти (сполука 461)

У суху колбу завантажували метилловий ефір 4-хлор-3-йодбензойної кислоти (5,0г, 16,9ммоль) і вміст колби упарювали і потім заповнювали аргонном, і цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (35мл), і розчин охолоджували до -40°C; потім повільно додавали хлорид ізопропіл-магнію (8,85мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 17,7ммоль) протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру нижче -40°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 45 хвилин. По краплях додавали ТГФ-розчин ZnCl₂ (2,32г, 17,0ммоль, 0,9 М) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин; потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (3,7г, 17ммоль) і Cu(OAc)₂ (68мг, 0,34ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода, потім струшували і розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:6 як елюент з одержан-

ням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 62

Метилловий ефір 3-(4-аміно-2-хлорбензоїл)-4-хлорбензойної кислоти (сполука 462)

До розчину сполуки 461 (3,31г, 9,35ммоль) в метанолі (125мл) додавали цинковий пил (6,1г, 94ммоль) і хлорид амонію (2,5г, 47ммоль) однією порцією при перемішуванні. На колбу встановлювали трубку з CaCl_2 , і колбу поміщали на масляну баню з температурою 90°C . Через 18 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і потім виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /пентан 1:1 як елюент. Продукт розтирали в DCM і потім фільтрували і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Одержання 63

Метилловий ефір 4-хлор-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]бензойної кислоти (сполука 463)

1-Бром-2,4-дифторбензол (87мкл, 0,77ммоль) розчиняли в 2,5мл безводного толуолу в атмосфері аргону. Додавали сполуку 462 (250мг, 0,77ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали 4,5-біс-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-9Н-ксантен (13мг, 0,023ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,5мг, 0,015ммоль) і Cs_2CO_3 (352мг, 1,08ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір 1:2 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

Приклад 104

4-Хлор-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)бензамід (сполука 204)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 190, використовуючи 2-аміноетанол (0,50мл) і сполуку 463 (0,12ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/DCM 7:93 з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 190,9, 164,6, 159,1 (дд), 156,0 (дд), 150,4, 139,4, 134,9, 134,8, 133,4, 132,9, 130,4, 130,0, 127,8, 127,0 (дд), 124,4, 123,9 (дд), 115,2, 112,1 (дд), 111,9, 105,2 (дд), 59,6, 42,4.

Приклад 105

Етиловий ефір (2-{3-хлор-4-Г5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл}феніламіно}феніл)карбамінової кислоти (сполука 205)

До розчину сполуки 112 (100мг, 0,24ммоль) в ДМФ (1мл) додавали K_2CO_3 (66мг, 0,48ммоль) і етилхлорформіат (23мкл, 0,24ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з

одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з градієнтом, елюючи DCM/метанол (об.:об.=100:0-98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 165,3, 154,0, 149,9, 139,6, 139,3, 133,8, 133,8, 132,4, 131,8, 131,6, 130,8, 128,9, 127,0, 125,6, 125,0, 124,6, 124,5, 124,0, 114,9, 111,8, 60,3, 59,6, 42,1, 19,5, 14,4.

Приклад 106

3-[2-Хлор-4-(2-пропіоніламінофеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 206)

До розчину сполуки 112 (100мг, 0,24ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (1мл) додавали пропіоновий ангідрид (33мкл, 0,26ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали циклогексан і суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, елюючи DCM/ EtOAc : MeOH :оцтова кислота 95:5:0,5 (об.:об.=95:5-90:10) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 172,3, 165,3, 149,7, 139,6, 139,3, 133,7, 132,3, 132,1, 131,8, 130,8, 128,9, 127,1, 125,7, 125,1, 124,7, 124,2, 115,0, 111,9, 59,6, 42,1, 29,0, 19,5, 9,5.

Приклад 107

3-[4-(2-Ацетиламінофеніламіно)-2-хлорбензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 207)

До розчину сполуки 112 (100мг, 0,24ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (1мл) додавали оцтовий ангідрид (25мкл, 0,26ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали циклогексан, і суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc : MeOH :оцтова кислота 95:5:0,5 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 168,6, 165,3, 149,6, 139,5, 139,4, 133,7, 133,7, 132,1, 131,8, 130,9, 128,9, 127,2, 125,8, 125,1, 124,6, 123,9, 115,2, 111,9, 59,6, 42,1, 23,4, 19,5.

Приклад 108

N-(2-{3-Хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)янтарна кислота (сполука 208)

До розчину сполуки 112 (100мг, 0,24ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (1мл) додавали янтарний ангідрид (26мг, 0,26ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали циклогексан і суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc : MeOH : оцтова кислота 90:10:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 173,8, 171,9, 165,3, 149,6, 139,5, 139,3, 133,8, 133,7, 132,1, 131,9, 131,7, 130,9, 128,9, 127,1, 125,8, 125,1, 124,9, 124,5, 123,7, 115,2, 112,0, 59,6, 42,1, 30,7, 28,9, 19,5.

Одержання 64

2-[3-(2-[3-Хлор-4-[5-(2-гідроксіетилкарбамо)-2-метилбензоїл]феніламіно]феніл)уреїдо]етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 464)

До розчину сполуки 112 (149мг, 0,35ммоль) в безводному піридині (1мл) додавали 2-ізоціанатоетилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (55мкл, 0,39ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, елюючи EtOAc/метанол (об.об.=100:0-95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 109

3-(2-Хлор-4-[2-[3-(2-гідроксіетил)уреїдо]феніламіно]бензоїл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 209)

До розчину сполуки 464 (115мг, 0,20ммоль) в етанолі (1мл) додавали NaOH (2М, 150мкл, 0,30ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи MeOH/DCM 5:95 і 10:90 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,7, 165,4, 155,4, 151,4, 139,8, 139,4, 136,6, 134,1, 134,0, 131,8, 130,9, 128,9, 128,1, 127,2, 126,4, 126,3, 125,3, 121,8, 120,2, 114,8, 111,4, 60,4, 59,7, 42,2, 41,9, 19,6.

Одержання 65

Метилловий ефір 4-(2-хлор-4-нітробензоїл)-3-метил бензойної кислоти (сполука 465)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 401, використовуючи метилловий ефір 4-йод-3-метилбензойної кислоти (3,5г, 12,5ммоль) як йодид. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/пентан 1:9 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Одержання 66

Метилловий ефір 4-(4-аміно-2-хлорбензоїл)-3-метилбензойної кислоти (сполука 466)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 465 (3,0г, 9,1ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/DCM 1:15 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Одержання 67

4-(4-Карбокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламоніацетат (сполука 467)

До розчину сполуки 466 (250мг, 0,82ммоль) в етанолі (10мл) додавали розчин гідроксиду натрію

(2М, 10мл) і потім перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Реакційну суміш робили слабкокислою (рН 4) повільним додаванням оцтової кислоти (100), і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу. Його використовували без якого-небудь додаткового очищення.

Одержання 68

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 468)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 404, використовуючи сполуку 467 (106мг, 0,37ммоль) як кислоту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/DCM 0:100, 1:100 і 2:100 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

Приклад 110

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]метанон (сполука 210)

У атмосфері аргону в колбі розчиняли 2-бром-5-фтортолуол (56мкл, 0,44ммоль) в 3 мл безводного 1,4-діоксану. Додавали сполуку 468 (132мг, 0,37ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали Rac-BINAP (8,6мг, 0,014ммоль), Pd₂(dba)₃ (8,5мг, 0,009ммоль) і Cs₂CO₃ (169мг, 0,52ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/DCM 1:3 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 169,8, 160,7, 150,2, 141,1, 138,1, 137,2, 136,5, 135,7, 134,2, 133,6, 129,7, 129,2, 127,3, 127,3, 123,9, 117,9, 115,2, 113,9, 111,5, 66,9, 48,2, 42,5, 20,2, 18,1.

Одержання 69

2-[2-(4-Бром-3-метилфенокси)етокси]тетрагідропіран (сполука 469)

Розчин 4-бром-3-метил фенолу (10,6г, 56,9ммоль) і 2-(2-брометокси)тетрагідропірану (11,9, 56,9ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (25мл). Додавали K₂CO₃ (19,7г, 142ммоль) і одержану реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в суміш EtOAc і водного NaOH (2н). Органічну фазу розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/пентан 1:20 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 70

(2-Хлор-4-нітрофеніл)-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси] феніл]метанон (сполука 470)

До розчину сполуки 469 (13,95г, 44,3ммоль) в ТГФ (40мл) при -78°C по краплях додавали (30 хвилин) н-бутиллітій (30,3мл, 1,46М в гексані, 44,3ммоль), і одержану суміш перемішували про-

тягом 30 хвилин. 3 шприца додавали ТГФ-розчин безводного $ZnCl_2$ (55ммоль, 1,0М, 55мл), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 2 години реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$, і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2,55г, 2,21ммоль) потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (10,9г, 46,0ммоль) в ТГФ (10мл). При перемішуванні реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і 1н HCl (200мл), і водну фазу ще раз екстрагували EtOAc (200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи петролейний ефір/EtOAc 9:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

Одержання 71

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 471)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 470 (3,0г, 9,1ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:4 потім 1:2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Одержання 72/Приклад 285

[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 472)

1-Йод-2-нітробензол (1,38г, 5,54ммоль) розчиняли в 40мл безводного 1,4-діоксану в атмосфері аргону. Додавали сполуку 471 (1,77г, 4,54ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали $Rac\text{-BINAP}$ (106мг, 0,17ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (104мг, 0,11ммоль) і Cs_2CO_3 (2,07г, 6,30ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при $100^\circ C$ протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc і води. Водну фазу промивали ще раз EtOAc. Органічні фази об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:5 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 111

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 211)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 472 (2,14г, 4,19ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:4 потім 1:2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,6, 161,1, 148,9, 142,8, 141,7, 134,4, 133,4, 132,6, 131,3, 129,6, 127,5, 126,8, 125,7, 119,2, 117,7, 116,4, 115,1, 112,0, 111,0, 99,1, 67,4, 65,7, 62,2, 30,5, 25,4, 21,4, 19,4.

Приклад 112

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 212)

Розчин сполуки 211 (1,10г, 2,29ммоль) і толуол-4-сульфонової кислоти (653мг, 3,43ммоль) в MeOH (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш водного NaOH (2н) і EtOAc. Водну фазу промивали ще раз EtOAc. Органічні фази об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:1, потім 2:1 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,6, 160,8, 149,0, 142,8, 141,7, 134,5, 133,3, 132,7, 131,7, 129,4, 127,5, 126,8, 125,6, 119,2, 117,5, 116,4, 115,2, 112,0, 110,9, 69,2, 61,3, 21,3.

Одержання 73/Приклад 286

[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 473)

До розчину сполуки 471 (2,74г, 7,02ммоль) і 4-бром-1-фтор-2-нітробензолу (1,49г, 6,76ммоль) в ДМСО (8,0мл) повільно додавали трет-бутоксид калію (1,68г, 14,9ммоль) при перемішуванні. Через 4 години при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи EtOAc/петролейний ефір 1:9 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого сиропу.

Приклад 113

[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]феніл]метанон (сполука 213)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 473 (1,10г, 1,86ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:3 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,5, 161,2, 148,3, 144,2, 141,8, 134,3, 133,5, 132,5, 131,1, 130,1, 128,2, 124,7, 121,9, 120,5, 118,9, 117,7, 115,3, 112,1, 111,0, 99,1, 67,4, 65,7, 62,3, 30,5, 25,4, 21,4, 19,4.

Приклад 114

[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 214)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 213 (1,10г, 1,86ммоль) як сполуку, захищену ефіром THP. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 3:7 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,6, 160,9, 148,4, 144,2, 141,9, 134,4, 133,4, 132,6, 131,5, 129,9, 128,2, 124,6, 121,9, 120,5, 118,9, 117,6, 115,2, 112,1, 110,9, 69,2, 61,3, 21,4.

Одержання 74
2-[3-(4-Бром-3-метилфенокси)пропокси]тетрагідропіран (сполука 474)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 469, використовуючи 2-(3-бромпропокси)тетрагідропіран (5,58г, 25ммоль) як аліфатичний бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:4 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 75
(2-Хлор-4-нітрофеніл)-[2-метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси] феніл] метанон (сполука 475)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 470, використовуючи сполуку 474 (8,56г, 26ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:9, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Одержання 76
(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[2-метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл]метанон (сполука 476)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 475 (5,95г, 13,71ммоль) як нітросполуку. Вказану в заголовку сполуку одержували без якого-небудь додаткового очищення у вигляді жовтого масла.

Одержання 77/Приклад 287
[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-2-[метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл]метанон (сполука 477)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 473, використовуючи сполуку 476 (1,45г, 3,59ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:6 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого масла.

Приклад 115
[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропокси]феніл]метанон (сполука 215)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 477 (5,95г, 13,71ммоль) як нітросполуку. Вказану в заголовку сполуку одержували без якого-небудь додаткового очищення у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 161,4, 148,2, 142,9, 142,0, 134,2, 133,7, 132,4, 130,7, 130,2, 128,0, 125,4, 122,7, 120,2, 119,5, 117,6, 115,4, 112,3, 110,9, 99,0, 65,0, 63,9, 62,4, 30,7, 29,6, 25,4, 21,5, 19,6.

Приклад 116
[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 216)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 215 (1,30г, 2,27ммоль) як сполуку, захищену

ефіром THP. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни. Розтирання в суміші діетилового ефіру і пентану давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 161,1, 148,4, 144,3, 141,9, 134,3, 133,5, 132,5, 131,1, 130,0, 128,2, 124,7, 121,9, 120,5, 118,8, 117,6, 115,2, 112,1, 110,8, 65,5, 60,1, 31,9, 21,4.

Одержання 78
1-Бром-4-(2-фторетокси)-2-метилбензол (сполука 478)

Розчин 4-бром-3-метилфенолу (3,74г, 20ммоль), 2-фторетанолу (2,29мл, 22ммоль) і трифенілфосфіну (5,77г, 22ммоль) в безводному ТГФ (15мл) охолоджували до 0°C при перемішуванні. Додавали діетилазодикарбонат (40% в толуолі, 10мл, 22ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Через 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи DCM/петролейний ефір 1:6, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 79
(2-Хлор-4-нітрофеніл)-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 479)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 470, використовуючи сполуку 478 (4,25г, 18,2ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:9, потім 1:6, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 80
(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 480)

Суміш сполуки 479 (2,31г, 6,84ммоль) і хлорид дигідрату олова (7,72г, 34,2ммоль) в абсолютному етанолі кип'ятили із зворотним холодильником. Через 1 годину розчин охолоджували до кімнатної температури і потім виливали в суміш лід/водний NaOH (7н)/EtOAc. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розтирали в суміші діетилового ефіру і петролейного ефіру 1:1, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

Одержання 81/Приклад 288
[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 481)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 473, використовуючи сполуку 480 (595мг, 1,93ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:9, потім 1:6, з одержанням вказаної в заголовку сполуки

у вигляді піни. Розтирання в етанолі давало тверду речовину.

Приклад 117

[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 217)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 480, використовуючи сполуку 481 (585мг, 1,15ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:7, потім 1:4, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни. Розтирання в суміші діетилового ефіру і петролейного ефіру 2:3 давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 160,6, 148,4, 144,3, 141,8, 134,4, 133,3, 132,6, 131,7, 129,9, 128,2, 124,6, 121,9, 120,5, 118,8, 117,6, 115,3, 112,1, 110,9, 81,7 (д), 67,0 (д), 21,3.

Приклад 118

[4-(4-Бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-фторетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 218)

У трубку Шленка завантажували сполуку 480 (402мг, 1,31ммоль) в 1,4-діоксані (3,0мл), 5-бром-1-йодтолуол (358мг, 1,19ммоль), трет-бутоксид натрію (160мг, 1,67ммоль), Pd₂(dba)₃ (27мг, 0,03ммоль) і гас-BINAP (28мг, 0,045ммоль). Трубку закривали гумовим ковпачком, продували аргоном протягом 5 хвилин, і потім перемішували при 100°C протягом 72 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім виливали в суміш води і EtOAc. Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром/EtOAc 4:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,4, 160,6, 147,7, 141,9, 137,7, 134,3, 134,0, 133,9, 133,4, 132,6, 131,6, 130,3, 130,0, 124,5, 117,6, 117,6, 116,1, 112,9, 111,0, 81,7, 67,0, 21,3, 17,8.

Одержання 82

1-Бром-4-[2-метоксіетокси)-2-метилбензол (сполука 482)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 478, використовуючи 2-метоксіетанол (4,66мл, 58,8ммоль) як аліфатичний спирт. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=0:100-20:80) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 83

(2-Хлор-4-нітрофеніл)-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 483)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 470, використовуючи сполуку 482 (4,66мл, 58,8ммоль) як бромід. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60)

(об.:об.=15:85-50:50) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

Одержання 84

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 484)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 480, використовуючи сполуку 483 (6,21г, 17,8ммоль) як нітросполуку. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:2-2:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 85/Приклад 289

[4-(4-Бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 485)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 473, використовуючи сполуку 484 (2,00г, 6,25ммоль) як амін. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи DCM/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=20:80-50:50) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої піни.

Приклад 119

[4-(2-Аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 219)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 402, використовуючи сполуку 485 (1,75г, 3,37ммоль) як нітросполуку. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=20:80-50:50) як елюент. Кристалізація з DCM давала вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,3, 160,4, 149,5, 145,6, 140,3, 132,6, 132,5, 132,3, 131,0, 127,4, 127,1, 123,9, 118,5, 118,3, 117,1, 114,0, 111,4, 111,1, 70,1, 66,9, 58,1, 20,6.

Приклад 120

[4-(4-Бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокі)етокси]феніл]метанон (сполука 220)

У трубку Шленка завантажували сполуку 471 (4,25г, 10,9ммоль) в 1,4-діоксані (40мл), 5-бром-1-йодтолуол (3,88г, 13,1ммоль), Cs₂CO₃ (4,9 г, 15,26ммоль), Pd₂(dba)₃ (250мг, 0,27ммоль), і гас-BINAP (255мг, 0,41ммоль). Трубку закривали гумовим ковпачком, продували аргоном протягом 5 хвилин і потім перемішували при 100°C протягом 72 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім виливали в суміш води і EtOAc. Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром/EtOAc 4:1 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,39 (д, 1H), 7,35-7,25 (м, 3H), 7,14 (д, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,69 (м, 2H), 5,63 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.т, 1H), 4,23-4,00 (м, 3H), 3,95-3,77 (м, 2H), 3,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,92-1,45 (м, 6H).

Приклад 121

[4-(4-Бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 221)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 220 (3,82г, 6,83ммоль) як сполуку, захищену ефіром ТНР. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір 1:2, потім 2:3, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 160,9, 147,7, 141,9, 137,8, 134,3, 134,0, 133,9, 133,4, 132,5, 131,5, 130,3, 130,0, 124,5, 117,6, 117,5, 116,1, 112,9, 110,9, 69,2, 61,4, 21,4, 17,8.

Приклад 122

[4-(2-Азидетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 222)

До розчину сполуки 221 (101мг, 0,21ммоль) в безводному піридині (2 мл) додавали 4-метилбензолсульфонілхлорид (81мг, 0,43ммоль) при 0°C при перемішуванні. Через 5 годин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш води і EtOAc . Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений тозилат розчиняли в безводному ДМФ, і до розчину додавали азид натрію (17мг, 0,26ммоль). Через 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш води і EtOAc . Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром/ EtOAc 2:1, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 160,4, 147,8, 141,8, 137,7, 134,4, 134,0, 134,0, 133,3, 132,6, 131,8, 130,1, 130,0, 124,6, 117,6, 116,1, 112,8, 110,9, 66, 9,50,1, 21,3, 17,8.

Приклад 123

[4-(2-Аміноетокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-бром-2-метилфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 223)

Розчин сполуки 222 (22мг, 0,051ммоль), трифенілфосфін (15мг, 0,056ммоль) і воду (1мкл, 0,056ммоль) в ТГФ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи $\text{DCM/MeOH/NH}_4\text{OH}$ 90:10:1 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,3, 160,8, 148,5, 140,5, 138,3, 134,5, 133,4, 132,9, 132,6, 132,3, 130,5, 129,5, 128,2, 124,8, 117,3, 116,0, 114,8, 112,1, 111,1, 70,2, 40,7, 20,7, 17,4.

Приклад 124

[4-(2-Бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокі)етокси]феніл]метанон (сполука 224)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 220, використовуючи 1-бром-2-йодбензол (1,19мл, 9,23ммоль) як йодид. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір 1:4 потім 1:2. Кристалізація з сумішей діетилового ефіру і петролейного ефіру давала вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 161,4, 145,3, 142,2, 139,0, 133,9, 133,4, 132,3, 132,0, 130,6, 128,3, 123,6, 119,2, 118,1, 117,9, 115,1, 114,8, 111,0, 99,0, 67,4, 65,7, 62,2, 30,5, 25,4, 21,6, 19,3.

Приклад 125

[4-[2-(3-Амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл]-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокі)етокси]феніл]метанон (сполука 225)

Розчин сполуки 224 (1,09г, 2,00ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55мг, 0,06ммоль), 3-трибутилстаннанілаліламін (727мг, 2,1ммоль), CsF (668мг, 4,4ммоль), і три-трет-бутилфосфан (0,2ммоль, 0,4мл, 0,5М в гексані) в безводному 1,4-діоксані (5,0мл) перемішували при 35°C протягом 120 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрували. Додавали ацетонітрил (50мл) і одержану суміш промивали петролейним ефіром (x3). Фазу ацетонітрилу концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи петролейним ефіром/ EtOAc 2:1, потім $\text{DCM/MeOH/Et}_3\text{N}$ 94:3:3, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,7, 161,2, 148,1, 141,7, 138,0, 134,0, 133,5, 132,4, 131,2, 130,7, 129,8, 129,0, 128,7, 128,6, 127,5, 124,4, 122,4, 117,7, 116,3, 113,1, 111,0, 99,1, 67,4, 65,7, 62,2, 43,0, 30,5, 25,4, 21,4, 19,4.

Приклад 126

[4-[2-(3-Амінопропеніл)феніламіно]-2-хлорфеніл]-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 226)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 225 (50мг, 0,096ммоль) як сполуку, захищену ефіром ТНР. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи $\text{DCM/MeOH/Et}_3\text{N}$ 92:5:3, з одержанням в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,3, 160,8, 149,4, 140,3, 137,3, 132,7, 132,6, 132,6, 132,3, 131,9, 130,7, 128,0, 127,6, 126,4, 124,9, 124,5, 124,4, 117,2, 114,6, 111,8, 111,1, 69,6, 59,3, 43,5, 20,7.

Приклад 127

1-(2-{3-Хлор-4-[4-(2-гідроксіетокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 227)

До розчину сполуки 212 (150мг, 0,38ммоль) в безводному піридині (1мл) додавали при перемішуванні етилізотіонат (75мкл, 0,95ммоль). Через 5 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений

продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, елюючи EtOAc/петролейний ефір (об.:об.=10:90-67:33), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 160,8, 155,0, 149,9, 140,4, 136,1, 132,6, 132,5, 132,3, 130,7, 128,7, 127,5, 125,8, 125,7, 121,8, 120,3, 117,2, 114,3, 111,5, 111,1, 69,6, 59,4, 33,8, 20,7, 15,2.

Приклад 128

1-[5-Бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокс)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-етилсечовина (сполука 228)

До розчину сполуки 213 (158мг, 0,28ммоль) в безводному піридині (2мл) додавали при перемішуванні етилізоціанат (33мкл, 0,42ммоль). Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc/петролейний ефір 2:3, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,3, 161,5, 155,7, 148,3, 141,9, 135,1, 134,0, 133,8, 132,3, 130,8, 130,2, 129,9, 126,9, 126,0, 125,0, 118,5, 117,9, 116,0, 112,7, 111,1, 99,2, 67,5, 65,8, 62,4, 35,3, 30,5, 25,4, 21,5, 19,5, 15,2.

Приклад 129

1-(5-Бром-2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксietокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-етилсечовина (сполука 229)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 228 (138мг, 0,22ммоль) як сполуку, захищену ефіром THP. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 3:1 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 160,8, 154,7, 149,5, 140,5, 137,9, 132,8, 132,4, 132,2, 130,6, 128,0, 127,7, 127,5, 124,1, 121,8, 118,1, 117,3, 114,6, 111,7, 111,1, 69,6, 59,4, 33,8, 20,7, 15,1.

Приклад 130

1-[5-Бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокс)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-циклогексилсечовина (сполука 230)

До розчину сполуки 213 (151мг, 0,34ммоль) в безводному піридині (2мл) додавали при перемішуванні циклогексилізоціанат (65мкл, 0,51ммоль). Через 18 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc/петролейний ефір 1:2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,4, 160,6, 154,0, 149,5, 140,5, 138,0, 132,7, 132,5, 132,2, 130,7, 128,0, 127,6, 127,5, 124,0, 121,7, 118,1, 117,3,

114,6, 111,7, 111,2, 98,0, 67,2, 65,0, 61,2, 47,7, 33,2, 32,7, 30,0, 24,9, 24,2, 20,7, 18,9.

Одержання 86

2-{3-[5-Бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілок-

сі)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]уреїдо}етилівий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 486)

До розчину сполуки 213 (158мг, 0,28ммоль) в безводному піридині (2мл) додавали при перемішуванні 2-ізоціанатоетилівий ефір 2-метилакрилової кислоти (60мкл, 0,42ммоль). Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc/метанол 1:2, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сірої піни.

Приклад 131

1-[5-Бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідропіран-2-ілокс)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]-3-(2-

гідроксietил)сечовина (сполука 231) До розчину сполуки 486 (110мг, 0,15ммоль) в етанолі (5мл) додавали розчин гідроксиду натрію (2М, 0,5мл) і потім перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc/петролейним ефіром 6:1, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,5, 161,6, 156,8, 148,5, 142,1, 135,1, 134,0, 130,6, 129,8, 126,9, 126,3, 124,8, 118,6, 117,9, 115,8, 112,6, 111,1, 99,2, 67,5, 65,7, 62,4, 42,7, 30,5, 25,4, 21,6, 19,4.

Приклад 132

1-(5-Бром-2-{3-хлор-4-[4-(2-гідроксietокси)-2-метилбензоїл]феніламіно}феніл)-3-(2-гідроксietил)сечовина (сполука 232)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 212, використовуючи сполуку 231 (70мг, 0,11ммоль) як сполуку, захищену ефіром THP. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (CD₃CN) δ 196,1, 162,2, 156,7, 149,9, 142,2, 137,8, 134,1, 134,0, 133,0, 131,9, 130,3, 130,1, 128,0, 126,5, 124,5, 119,1, 118,4, 116,1, 113,3, 111,8, 70,5, 62,1, 61,1, 43,2, 21,2.

Приклад 133

N-[5-Бром-2-(3-хлор-4-[2-метил-4-[2-(тетрагідротран-2-ілокс)етокси]бензоїл]феніламіно)феніл]моноамід янтарної кислоти (сполука 233)

До розчину сполуки 213 (200мг, 0,36ммоль) в піридині (3мл) при перемішуванні додавали янтарний ангідрид (62мг, 0,62ммоль). Через 24 години при 100°C реакційну суміш виливали в суміш

EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 198,0, 171,0, 162,0, 146,8, 142,5, 134,7, 134,2, 133,3, 131,2, 130,3, 130,2, 129,9, 129,4, 128,2, 122,1, 118,1, 116,6, 115,2, 113,7, 111,2, 99,1, 67,5, 65,7, 62,3, 30,5, 29,2, 25,4, 21,8, 19,3.

Одержання 87

4-Апілокси-1-бром-2-метилбензол (сполука 487)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 469, використовуючи алілбромід (5,44г, 45ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:25, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 88

(4-Апілокси-2-метилфеніл)-(2-хлор-4-нітрофеніл)метанон (сполука 488)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 470, використовуючи сполуку 487 (6,85г, 30,2ммоль) як бромід. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:15, потім 1:10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 89

(4-Апілокси-2-метилфеніл)-(4-аміно-2-хлорфеніл)метанон (сполука 489)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 480, використовуючи сполуку 488 (6,26г, 18,9ммоль) як нітросполуку. Неочищений продукт фільтрували через шар з силікагелю з одержанням чистої вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 90

(4-Апілокси-2-метилфеніл)-[4-(4-бром-2-нітрофеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 490)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 473, використовуючи сполуку 489 (1,86г, 6,16ммоль) як амін. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM/петролейний ефір 3:2, потім 7:3, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 134

(4-Апілокси-2-метилфеніл)-[4-(2-аміно-4-бромфеніламіно)-2-хлорфеніл]метанон (сполука 234)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 480, використовуючи сполуку 490 (2,01г, 4,01ммоль) як нітросполуку. Неочищений продукт фільтрували через шар з силікагелю з одержанням вказаної в заголовку чистої сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 160,9, 148,3, 144,2, 141,9, 134,3, 133,5, 132,7, 132,5, 131,1, 130,1, 128,2, 124,7, 121,9, 120,5, 118,9, 118,0, 117,8, 115,3, 112,1, 111,1, 68,8, 21,4.

Приклад 135

N-{2-[4(4-Апілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл]ацетамід (сполука 235)

Сполуку 134 (50мг, 0,1ммоль) завантажували в колбу (4мл). У колбу додавали оцтову кислоту (0,5мл) і ангідрид оцтової кислоти (1,0мл). Через 2 години при 30°C реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі, і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи суміші 1,2-дихлоретану і петролейного ефіру, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 169,4, 160,9, 147,5, 141,7, 133,8, 133,5, 132,9, 132,4, 132,0, 131,5, 130,5, 130,1, 128,6, 126,1, 125,4, 117,8, 117,6, 117,5, 116,0, 112,7, 110,9, 68,5, 23,9, 21,3.

Приклад 136

1-{2-[4-(4-Апілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл]-3-етилсечовина (сполука 236)

Сполуку 134 (50мг, 0,1ммоль) завантажували в колбу (4мл). У колбу додавали піридин (2,0мл) і етилізотіонат (60мг, 0,8ммоль). Через 2 години при 30°C реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі, і залишок очищали кристалізацією з суміші діетилового ефіру і гексану з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,5, 160,4, 154,8, 149,6, 140,6, 138,0, 133,3, 132,8, 132,6, 132,3, 130,9, 128,0, 127,8, 127,6, 124,2, 121,9, 118,2, 117,8, 117,6, 114,7, 111,8, 111,4, 68,3, 33,9, 20,8, 15,2.

Приклад 137

Етиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбаїнової кислоти (сполука 237)

До розчину сполуки 134 (50мг, 0,1ммоль) в DCM (2мл) при перемішуванні додавали K₂CO₃ (45мг) і етилхлорформіат (40мл, 0,4ммоль). Через 22 години при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі, і залишок очищали кристалізацією з етанолу з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) EtOAc 194,3, 160,3, 153,8, 148,0, 140,5, 133,4, 133,2, 132,8, 132,3, 132,0, 131,3, 130,7, 128,4, 127,0, 126,7, 125,3, 117,7, 117,5, 115,7, 115,0, 112,3, 111,3, 68,2, 60,6, 20,7, 14,3.

Приклад 138

N-{2-[4-(4-Апілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл]-2,2-трифторацетамід (сполука 238)

До розчину сполуки 134 (50мг, 0,1ммоль) в DCM (2мл) додавали при перемішуванні ангідрид трифтороцтової кислоти (95мг) і піридин (50мкл). Через 1 годину при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сиропу.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 161,3, 155,1 (кв), 147,3, 142,4, 134,0, 134,0, 132,6, 132,1, 132,0, 131,9, 131,1, 130,5, 130,3, 127,3, 125,6, 119,7, 118,1, 118,0, 116,5, 115,5 (кв), 113,3, 111,2, 68,8, 21,6.

Приклад 139

N-{2-[4-(4-Алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}моноамід янтарної кислоти (сполука 239)

До розчину сполуки 134 (50мг, 0,1ммоль) в оцтовій кислоті (2мл) додавали янтарний ангідрид (63мг) при перемішуванні. Через 1 годину при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш DCM/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сиропу.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 198,3, 179,0, 170,9, 161,8, 146,7, 142,7, 134,9, 134,5, 133,2, 132,5, 131,0, 130,1, 129,9, 129,5, 128,4, 121,7, 118,2, 116,6, 114,9, 113,7, 111,3, 68,8, 30,4, 29,1, 21,9.

Приклад 140

Циклопентиловий ефір {2-[4-(4-алілокси-2-метилбензоїл)-3-хлорфеніламіно]-5-бромфеніл}карбамінової кислоти (сполука 240)

До розчину сполуки 134 (50мг, 0,1ммоль) в DCM (2мл) при перемішуванні додавали K_2CO_3 (45мг) і циклопентилхлорформіат (0,4ммоль). Через 22 години при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Органічну фазу концентрували у вакуумі, і залишок очищали кристалізацією з етанолу з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 161,0, 153,6, 148,3, 142,0, 135,2, 134,1, 133,6, 132,7, 132,3, 130,9, 130,6, 129,2, 127,2, 127,2, 123,8, 119,6, 118,0, 117,8, 116,0, 112,7, 111,1, 78,8, 68,8, 32,7, 23,7, 21,5.

Одержання 91

8-Піридин-2-іловий ефір 2-метил-5-нітротіобензойної кислоти (сполука 491)

2-Метил-5-нітробензойну кислоту (22,5г, 124 моль), 2,2'-дитіопіридин (27,5г, 124ммоль) і трифенілфосфін (32,6г, 124ммоль) розчиняли в CH_3CN (650мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали невеликою кількістю CH_3CN . Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Одержання 92

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-метил-5-нітрофеніл)метанон (сполука 492)

Реакцію проводили в атмосфері аргону, використовуючи сухий скляний посуд. У безводному ТГФ (400мл) розчиняли 4-бром-2-хлоридбензол (25,5г, 80,9ммоль) і охолоджували до -60°C . Додавали ізопропілмагнійхлорид (2М в ТГФ, 40,4мл, 80,9ммоль) при перемішуванні протягом 30 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до -40°C , і суміш перемішували при -40°C протягом 4 годин. Додавали сполуку 491 (22,2г, 80,9ммоль), і суміш перемішували при -40°C протягом 3 годин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 17 годин. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl (200мл), і суміш перемішували протягом 1 години. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували Et_2O (4x100мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи CH_2Cl_2 /петролейний ефір (40-60) 2:3 як елюент, з

одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої кристалічної сполуки.

Одержання 93

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(2-метил-5-нітрофеніл)метанон (сполука 493)

Сполуку 492 (5,4г, 15,2ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (150мл) в 200мл посудині з кришкою, що загвинчується. Додавали 2,4-дифторанілін (1,7мл, 16,7ммоль), і продували суміш аргонном. Додавали Cs_2CO_3 (14,9г, 45,7ммоль), BINAP (0,38г, 0,6ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,14г, 0,6ммоль), продували суміш аргонном і закривали посудину кришкою, що загвинчується. Суміш перемішували при 100°C протягом 7 годин. Реакційну суміш виливали в H_2O (100мл) і EtOAc (200мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (x3), і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи CH_2Cl_2 /петролейний ефір (40-60) 2:3→1:1→1:0, потім EtOAc як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої кристалічної сполуки.

Одержання 94

(5-Аміно-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанон (сполука 494)

Сполуку 493 (6,0г, 14,9ммоль) розчиняли в MeOH (350мл). Додавали цинковий пил (12,69г, 194ммоль) і NH_4Cl (5,59г, 104ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш фільтрували і промивали MeOH. Фільтрат концентрували, і тверду речовину розчиняли в EtOAc (150мл) і насиченому водному Na_2CO_3 (100мл). Водну фазу екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:2 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді слабкозабарвленої кристалічної сполуки.

Одержання 95

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(5-йод-2-метилфеніл)метанон (сполука 495)

Сполуку 494 (0,62г, 1,66ммоль) розчиняли в ацетоні (14мл). Додавали концентровану HCl (37%, 0,69мл, 8,3ммоль), і розчин охолоджували на льодяній бані. NaNO_2 (0,14г, 1,99ммоль) розчиняли в H_2O (1мл) і додавали до вищезгаданого розчину протягом 15 хвилин. Під час додавання температуру реакційної маси підтримували рівною 0°C - 2°C . Суспензію перемішували на льодяній бані протягом 0,5 годин, потім по краплях додавали розчин KI (0,41г, 2,45ммоль) і I_2 (0,31г, 1,22ммоль) в H_2O (4мл) протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. H_2O (20мл) і EtOAc (20мл) додавали і перемішували, і фази розділяли. Органічну фазу промивали водним NaHSO_3 , потім водним Na_2CO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:5, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді слабкозабарвленої кристалічної сполуки.

Приклад 141
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метоксипропіонамід (сполука 241)

3-Метоксипропіонову кислоту (0,022мл, 0,23ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (5мл). Додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (НАТУ) (0,09г, 0,23ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,048мл, 0,36ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,067г, 0,18ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4→4:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої кристалічної сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 169,8, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,7, 139,6, 135,6, 135,2, 133,7, 133,4, 131,8, 129,2, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 122,5, 120,8, 116,3, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 68,5, 58,9, 37,9, 19,8.

Приклад 142
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}пропіонамід (сполука 242)

Пропіонову кислоту (0,01мл, 0,13ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (5мл). Додавали НАТУ (0,05г, 0,13ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,027мл, 0,2ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,038г, 0,10ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4→4:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,1, 172,4, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,0, 139,5, 135,7, 135,1, 133,7, 133,2, 131,8, 128,8, 124,6 (дд), 124,3 (дд), 122,5, 120,7, 116,2, 112,6, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 30,5, 19,7, 9,6.

Приклад 143
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-(2-метоксіетоксі)ацетамід (сполука 243)

2-(2-Метоксіетоксі)оцтову кислоту (0,017мл, 0,15ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (5мл). Додавали НАТУ (0,055г, 0,15ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,03мл, 0,22ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,042г, 0,11ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4→4:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,9, 168,4, 159,1 (дд), 155,6 (дд), 147,9, 139,4, 135,1, 135,1, 133,7, 133,5, 131,9, 129,2, 124,5 (дд), 124,4 (дд), 122,3, 120,7,

116,1, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 71,4, 71,3, 70,4, 58,9, 19,8.

Приклад 144
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-морфолін-4-ілпропіонамід (сполука 244)

Гідрохлорид 3-(4-морфоліно)пропіонової кислоти (0,027г, 0,14ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (5мл). Додавали НАТУ (0,052г, 0,14ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,035мл, 0,26ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,039г, 0,10ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт MeOH/дихлорметан 1:50→1:12 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,9, 170,2, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,6, 138,9, 136,2, 134,8, 133,5, 133,2, 132,1, 129,6, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 122,1, 121,0, 116,1, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 66,9, 54,0, 52,7, 32,1, 20,0.

Приклад 145
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-гідроксипропіонамід (сполука 245)

3-Гідроксипропіонову кислоту (30% в H₂O, 0,33ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (5мл). Додавали НАТУ (0,125г, 0,33ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,061мл, 0,5ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,094г, 0,25ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,1, 169,8, 158,8 (дд), 155,6 (дд), 149,1, 139,0, 136,9, 133,4, 133,3, 131,3, 130,9, 127,0, 126,4 (дд), 124,3 (дд), 121,1, 119,4, 114,7, 111,9 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 57,3, 40,0, 19,1.

Приклад 146
N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фуран-2-ілпропіонамід (сполука 246)

3-(2-Фурфурил)пропіонову кислоту (0,02г, 0,14ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (4мл). Додавали НАТУ (0,053г, 0,14ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,029мл, 0,22ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,040г, 0,11ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:9→2:3 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,0, 170,1, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 154,1, 147,9, 141,3, 139,5, 135,4, 135,1, 133,7, 133,5, 131,8, 128,9, 124,4 (дд), 124,3 (дд),

122,6, 120,8, 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 110,3, 105,7, 104,9 (дд), 35,8, 23,8, 19,8.

Приклад 147

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2-гідроксибензамід (сполука 247)

2-Гідроксибензойну кислоту (0,019г, 0,14ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (4мл). Додавали НАТУ (0,053г, 0,14ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,029мл, 0,22ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,040г, 0,11ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:9→3:2 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,0, 168,5, 161,7, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,1, 139,7, 135,3, 134,7, 134,5, 134,4, 133,8, 132,0, 128,7, 125,9, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 124,0, 122,1, 119,0, 118,8, 116,2, 114,6, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 19,8.

Приклад 148

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-2,2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід (сполука 248)

Гідантоїн-5-оцтову кислоту (0,022г, 0,14ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (4мл). Додавали НАТУ (0,053г, 0,14ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,029мл, 0,22ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,040г, 0,11ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/CH₂Cl₂ 3:100 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,1, 177,6, 169,6, 161,1 (дд), 160,0, 157,9 (дд), 151,3, 141,1, 137,5, 136,1, 134,9, 134,1, 132,7, 128,8, 127,5 (дд), 126,0 (дд), 123,4, 121,8, 116,5, 113,0, 112,7(дд), 105,8 (дд), 56,7, 39,2, 19,8.

Приклад 149

(3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл)амід 2,6-діоксогексагідропіримідин-4-карбонової кислоти (сполука 249)

D,L-Дигідрооротову кислоту (0,022г, 0,14ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (4мл). Додавали НАТУ (0,053г, 0,14ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,029мл, 0,22ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,040г, 0,11ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/ацетон 10:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,9, 169,2, 169,0, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 153,6, 149,2, 139,2, 136,1, 133,4, 133,3, 131,7, 131,5, 126,8, 126,4 (дд), 124,2 (дд),

121,4, 119,6, 114,7, 112,0(дд), 111,8, 105,0 (дд), 50,3, 38,9, 19,1.

Приклад 150

2-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфенілкарбамоїл}етиловий ефір акрилової кислоти (сполука 250)

2-Карбоксетилакрилат (0,041мл, 0,35ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (7мл). Додавали НАТУ (0,13г, 0,35ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,07мл, 0,54ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,10г, 0,27ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→70:30 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 196,1, 168,3, 166,1, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,2, 139,6, 135,4, 135,1, 133,8, 133,5, 131,8, 131,4, 128,6, 128,0, 124,6 (дд), 124,3 (дд), 122,6, 120,7, 116,2, 112,6, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 60,4, 36,6, 19,7.

Приклад 151

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл]-3-метилсульфанілпропіонамід (сполука 251)

3-Метилтіопропіонову кислоту (0,067г, 0,55ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (16мл). Додавали НАТУ (0,21г, 0,55ммоль), потім додавали 2,4,6-триметилпіридин (0,11мл, 0,86ммоль). Суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім додавали сполуку 494 (0,16г, 0,43ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:9→1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,1, 169,8, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,0, 139,6, 135,5, 135,2, 133,8, 133,5, 131,8, 128,7, 124,5 (дд), 124,3 (дд), 122,6, 120,7, 116,2, 112,6, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 37,2, 29,7, 19,8, 15,7.

Приклад 152

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-метансульфонілпропіонамід (сполука 252)

Сполуку 251 (0,22г, 0,45ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5мл). Повільно додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,3г, приблизно 1,4ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали Na₂S₂O₅ (0,34г) і перемішування продовжували протягом 0,5 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат перемішували з K₂CO₃ протягом 0,5 годин. Додавали MgSO₄, і суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 30:70→100:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,0, 167,4, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,0, 139,7, 135,3, 135,2, 133,8, 133,6, 131,9, 128,8, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 122,6, 120,6, 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 50,1, 41,6, 29,4, 19,8.

Приклад 153

[3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл]амід етансульфонової кислоти (сполука 253)

Сполуку 494 (0,045г, 0,12ммоль) розчиняли в піридині (0,3мл). Додавали етансульфонілхлорид (0,017мл, 0,18ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і масло розчиняли в EtOAc і промивали H₂O. Водну фазу екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→40:60 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 140,4, 135,3, 134,5, 134,5, 133,8, 132,5, 128,5, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 123,2, 121,6, 116,1, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 45,9, 19,7, 8,1.

Приклад 154

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-4-метоксибензолсульфонамід (сполука 254)

Сполуку одержували аналогічно тому, як описано для одержання сполуки 253, використовуючи сполуку 494 (0,04г, 0,11ммоль) і 4-метоксибензолсульфонілхлорид (0,033г, 0,16ммоль) в піридині (0,3мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 10:90→50:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 163,1, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,0, 139,8, 135,1, 134,9, 134,1, 133,5, 132,2, 130,3, 129,4, 128,7, 124,6, 124,5 (дд), 124,3 (дд), 122,9, 116,1, 114,2, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 55,6, 19,7.

Приклад 155

N-(5-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфенілсульфаміоїл}-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід (сполука 255)

Сполуку одержували аналогічно тому, як описано для одержання сполуки 253, використовуючи сполуку 494 (0,042г, 0,11ммоль) і 2-ацетамідо-4-метил-5-тіазолсульфонілхлорид (0,043г, 0,17ммоль) в піридині (0,3мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 25:75→0:100 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,9, 169,1, 159,7, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 153,3, 148,4, 140,2, 135,5, 135,1, 133,7, 133,6, 132,3, 128,0, 125,5, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 123,6, 122,0, 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 22,9, 19,8, 16,3.

Приклад 156

5-Ацетил-2-хлор-N-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}бензолсульфонамід (сполука 256)

Сполуку одержували аналогічно тому, як описано для одержання сполуки 253, використовуючи сполуку 494 (0,043г, 0,12ммоль) і 2-хлор-5-ацетилбензолсульфонілхлорид (0,044г, 0,17ммоль) в піридині (0,3мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 10:90→50:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 195,3, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 140,2, 136,5, 136,2, 135,8, 135,6, 135,1, 133,5, 133,3, 132,8, 132,4, 132,1, 131,9, 128,4, 124,7 (дд), 124,6, 124,1 (дд), 122,7, 116,0, 112,7, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 26,6, 19,7.

Приклад 157

{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}амід нафталін-2-сульфонової кислоти (сполука 257)

Сполуку одержували аналогічно тому, як описано для одержання сполуки 253, використовуючи сполуку 494 (0,041г, 0,11ммоль) і нафталін-2-сульфонілхлорид (0,037г, 0,16ммоль) в піридині (0,3мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 10:90→50:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,4, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,7, 139,8, 135,8, 135,4, 135,0, 135,0, 133,8, 133,3, 132,3, 132,0, 129,4, 129,4, 128,9, 128,8, 127,9, 127,5, 125,0, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 123,4, 122,3, 116,1, 112,7, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 19,7.

Приклад 158

N-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-С-фенілметансульфонамід (сполука 258)

Сполуку одержували аналогічно тому, як описано для одержання сполуки 253, використовуючи сполуку 494 (0,041г, 0,11ммоль) і а-толуолсульфонілхлорид (0,031г, 0,16ммоль) в піридині (0,3мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 10:90→50:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,2, 140,2, 135,1, 134,4, 134,4, 133,7, 132,5, 130,8, 128,9, 128,9, 128,7, 128,4, 124,7 (дд), 124,2 (дд), 122,8, 121,2, 116,0, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 57,4, 19,7.

Приклад 159

2-(3-[3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл]уреїдо)етилловий ефір 2-метилакрилової кислоти (сполука 259)

Сполуку 494 (0,055г, 0,15ммоль) розчиняли в безводному піридині (0,3мл), і додавали ізоціанатоетилметилакрилат (0,031мл, 0,22ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали H₂O, і водну фазу екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт

очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 2:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,5, 167,5, 159,2 (дд), 155,8, 155,6 (дд), 148,2, 139,7, 136,3, 135,9, 135,1, 133,9, 132,4, 132,0, 128,6, 126,1, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 123,3, 121,2, 116,3, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 63,9, 39,3, 19,6, 18,2.

Приклад 160

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(2-гідроксietил)сечовина (сполука 260)

Сполуку 259 (0,05г, 0,095ммоль) розчиняли в EtOH (2,5мл). Додавали 2н NaOH (0,25мл), і розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали насичений водний NaHCO_3 (2мл). Додавали H_2O і EtOAc, і фази розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 198,5, 161,1 (дд), 158,4, 157,9 (дд), 151,2, 141,0, 138,8, 136,1, 135,0, 132,7, 132,2, 128,9, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,6, 120,9, 116,6, 112,9, 112,7 (дд), 105,8 (дд), 62,3, 43,3, 19,7.

Приклад 161

Етиловий ефір (3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)оцтової кислоти (сполука 261)

Сполуку 494 (0,047г, 0,13ммоль) розчиняли в піридині (0,3мл) і додавали етилїзоціанатоацетат (0,022мл, 0,19ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 195,2, 170,7, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 155,0, 149,0, 139,0, 137,8, 133,3, 131,4, 129,1, 127,0, 126,3 (дд), 124,3 (дд), 120,0, 118,1, 114,8, 111,9 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 60,2, 41,3, 19,0, 14,0.

Приклад 162

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-метоксифеніл)сечовина (сполука 262)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в піридині (0,2мл) і додавали 3-метоксифенілізоціанат (0,016мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 2:3 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 198,3, 161,7, 161,0 (дд), 157,9 (дд), 155,3, 151,2, 141,6, 141,2, 138,3, 136,2, 135,0, 132,7, 132,6, 130,6, 128,7, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,8, 121,1, 116,7, 113,0, 112,7, 112,6(дд), 109,5, 106,3, 105,8 (дд), 55,7, 19,7.

Приклад 163

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-трифторметилфеніл)сечовина (сполука 263)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в піридині (0,2мл) і додавали 3-(трифторметил)фенілізоціанат (0,017мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 2:3 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 198,3, 161,1 (дд), 157,9 (дд), 155,0, 151,3, 141,5, 141,2, 138,1, 136,2, 135,0, 132,9, 132,8, 132,2 (кв), 130,7, 128,8, 127,5 (дд), 126,0 (дд), 125,6 (кв), 123,4, 123,0, 121,2, 120,0 (кв), 116,6, 116,5 (кв), 113,0, 112,6 (дд), 105,8 (дд), 19,7.

Приклад 164

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-пропілсечовина (сполука 264)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в піридині (0,2мл), і додавали н-пропілізоціанат (0,011мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 198,5, 161,0 (дд), 158,3, 157,9 (дд), 151,1, 141,0, 138,9, 136,1, 135,0, 132,7, 132,1, 128,9, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,5, 120,9, 116,6, 112,9, 112,6 (дд), 105,8 (дд), 42,6, 24,4, 19,7, 11,6.

Приклад 165

Етиловий ефір 3-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)пропіонової кислоти (сполука 265)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в піридині (0,2мл) і додавали етил 3-ізоціанатопропіонат (0,016мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозabarвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 198,4, 173,8, 161,0 (дд), 158,0, 157,8 (дд), 151,1, 141,0, 138,7, 136,1, 135,0, 132,7, 132,2, 128,8, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,6, 120,9, 116,6, 112,9, 112,6 (дд), 105,8 (дд), 61,7, 36,7, 35,8, 19,7, 14,5.

Приклад 166

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-циклогексилсечовина (сполука 266)

Сполуку 494 (0,07г, 0,18ммоль) розчиняли в піридині (0,5мл) і додавали циклогексилізоціанат (0,036мл, 0,28ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,5, 161,0 (дд), 157,9 (дд), 157,4, 151,1, 141,0, 138,9, 136,1, 135,0, 132,7, 132,0, 128,9, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,5, 120,8, 116,6, 112,9, 112,6 (дд), 105,8 (дд), 49,8, 34,5, 26,7, 26,0, 19,7.

Приклад 167

1-Апіл-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 267)

Сполуку 494 (0,07г, 0,18ммоль) розчиняли в піридині (0,5мл) і додавали алілізоціанат (0,025мл, 0,28ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,5, 161,1 (дд), 158,0, 157,9 (дд), 151,2, 141,0, 138,8, 136,6, 136,1, 135,0, 132,7, 132,2, 128,9, 127,5 (дд), 126,0 (дд), 122,6, 121,0, 116,6, 115,7, 112,9, 112,7(дд), 105,8 (дд), 43,2, 19,7.

Приклад 168

1-Бензил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 268)

Сполуку 494 (0,07г, 0,18ммоль) розчиняли в піридині (0,5мл), і додавали бензилізоціанат (0,035мл, 0,28ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/CH₂Cl₂ 1:100 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,3, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 155,2, 149,1, 140,3, 139,1, 138,2, 133,4, 131,4, 129,0, 128,3, 127,1, 126,7, 126,4 (дд), 124,4 (дд), 120,1, 118,2, 114,9, 112,0 (дд), 111,9, 105,1 (дд), 42,7, 19,1.

Приклад 169

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-етилсечовина (сполука 269)

Сполуку 494 (0,04г, 0,11ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл) і додавали етилізоціанат (0,013мл, 0,16ммоль). Розчин перемішували при

кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 30:70→100:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді аморфної сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,6, 159,0 (дд), 156,0 (дд), 155,3, 149,2, 139,3, 138,3, 133,7, 133,5, 131,5, 129,2, 127,5, 126,4 (дд), 124,5 (дд), 120,2, 118,4, 115,1, 112,1 (дд), 112,0, 105,1 (дд), 34,0, 19,1, 15,4.

Приклад 170

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенілсечовина (сполука 270)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали фенілізоціанат (0,013мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді аморфної сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,1, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 152,3, 148,9, 139,3, 139,1, 137,2, 133,4, 131,5, 129,6, 128,7, 127,0, 126,2 (дд), 124,2 (дд), 121,8, 120,3, 118,4, 118,2, 118,1,114,8, 111,9(дд), 111,8, 105,0 (дд), 19,0.

Приклад 171

1-Бутил-3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}сечовина (сполука 271)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали н-бутилізоціанат (0,014мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,5, 161,0 (дд), 158,3, 157,9 (дд), 151,1, 141,0, 138,9, 136,1, 135,0, 132,7, 132,1, 128,9, 127,4 (дд), 126,0 (дд), 122,5, 120,9, 116,6, 112,9, 112,6 (дд), 105,8 (дд), 40,6, 33,3, 21,0, 19,7, 14,1.

Приклад 172

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-фенетилсечовина (сполука 272)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл) і додавали 2-фенілетилізоціанат (0,016мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 18 годин. Обробляли так само, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 196,5, 159,2 (дд), 156,0, 155,6 (дд), 148,1, 139,6, 138,9, 136,5, 135,1, 133,9, 132,2, 131,9, 128,7, 128,5, 126,4, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 123,1, 121,1, 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 41,5, 36,3, 19,6.

Приклад 173

Метилловий ефір 2-(3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}уреїдо)бензойної кислоти (сполука 273)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали метил 2-ізоціанатобензоат (0,021мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Додавали метил 2-ізоціанатобензоат (0,01мл, 0,06ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 10:90→40:60 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 169,0, 159,0 (дд), 155,4 (дд), 152,4, 147,6, 142,5, 139,5, 135,6, 135,1, 134,6, 133,6, 133,4, 132,1, 130,8, 129,4, 124,5 (дд), 124,1 (дд), 123,3, 121,7, 121,3, 119,8, 116,3, 114,3, 112,8, 111,5 (дд), 104,9 (дд), 52,2, 19,8.

Приклад 174

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(3-ціанофеніл)сечовина (сполука 274)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали 3-ціанофенілізоціанат (0,017г, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Додавали 3-ціанофенілізоціанат (0,09г, 0,06ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Обробляли так само, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/CH₂Cl₂ 1:100 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,1, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 152,4, 149,2, 140,5, 139,3, 137,0, 133,5, 131,6, 130,2, 130,1, 126,9, 126,5 (дд), 125,4, 124,3 (дд), 123,0, 121,1, 120,8, 118,9, 118,8, 114,9, 112,0 (дд), 111,9, 111,6, 105,1 (дд), 19,1.

Приклад 175

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-ізопропілсечовина (сполука 275)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали ізопропілізоціанат (0,012мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Додавали ізопропілізоціанат (0,006мл, 0,06ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 15:85→60:40 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,4, 160,9 (дд), 157,8 (дд), 157,4, 151,1, 140,9, 138,7, 136,1, 134,9, 132,6,

131,9, 128,7, 127,3 (дд), 125,9 (дд), 122,4, 120,7, 116,6, 112,9, 112,6 (дд), 105,7 (дд), 42,8, 23,4, 19,6.

Приклад 176

1-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}-3-(4-метоксифеніл)сечовина (сполука 276)

Сполуку 494 (0,03г, 0,08ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5мл), і додавали 4-метоксифенілізоціанат (0,016мл, 0,12ммоль). Розчин перемішували при 50°C протягом 18 годин. Обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 259. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/CH₂Cl₂ 1:100 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 195,2, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 154,6, 152,7, 149,1, 139,2, 137,6, 133,5, 132,5, 131,5, 129,5, 127,0, 126,4 (дд), 124,4 (дд), 120,4, 120,2, 119,9, 118,5, 114,9, 114,0, 112,0 (дд), 111,9, 105,1 (дд), 55,2, 19,1.

Приклад 177

Бензиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 277)

Сполуку 494 (0,06г, 0,16ммоль) суспендували в безводному CH₂Cl₂ (1,5мл) в атмосфері аргону в посудині з кришкою, що загвинчується. Додавали K₂CO₃ (0,044г, 0,32ммоль), потім бензилхлорформіат (0,046мл, 0,032ммоль). Суспензію перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додавали H₂O і CH₂Cl₂ і фази розділяли. Водну фазу промивали CH₂Cl₂ (x2) і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 198,3, 161,0 (дд), 157,8 (дд), 155,8, 151,1, 141,1, 138,0, 136,2, 135,0, 132,8, 132,7, 129,5, 129,1, 129,0, 128,7, 127,3 (дд), 126,0 (дд), 122,3, 120,6, 116,7, 112,9, 112,6 (дд), 105,7 (дд), 67,6, 19,7.

Приклад 178

Алільний ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 278)

Сполуку 494 (0,06г, 0,16ммоль) суспендували в безводному CH₂Cl₂ (1,5мл) в атмосфері аргону в посудині з кришкою, що загвинчується. Додавали K₂CO₃ (0,044г, 0,32ммоль), потім алілхлорформіат (0,034мл, 0,032ммоль). Суспензію перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Обробляли так само, як описано для одержання сполуки 277. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 5:95→30:70 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 153,2, 147,7, 139,6, 135,4, 135,2, 133,6, 132,9, 132,3, 132,0, 129,3, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 121,3, 119,7, 118,3, 116,3, 112,8, 111,6(дд), 105,0 (дд), 65,9, 19,7.

Приклад 179

Етиловий ефір {3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилфеніл}карбамінової кислоти (сполука 279)

Сполуку 494 (0,039г, 0,1ммоль) суспендували в безводному CH_2Cl_2 (1мл) в атмосфері аргону. Додавали K_2CO_3 (0,029г, 0,21ммоль), потім етилхлорформіат (0,02мл, 0,021ммоль). Суспензію перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Обробляли так само, як описано для одержання сполуки 277. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:2 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,0, 159,1 (дд), 155,6 (дд), 153,7, 147,9, 139,5, 135,6, 135,1, 133,6, 132,6, 131,9, 129,1, 124,4 (дд), 124,3 (дд), 121,3, 119,8, 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 61,3, 19,7, 14,5.

Приклад 181

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксибутиламіно)-2-метилфеніл]метанон (сполука 281)

Сполуку 494 (0,033г, 0,09ммоль) суспендували в MeOH (1мл). Додавали 3-гідроксимасляний альдегід (0,023г, 0,27ммоль) і $\text{NaCN}(\text{BH}_3)$ (0,055г, 0,88ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, знов додавали 3-гідроксимасляний альдегід (0,023г, 0,27ммоль) і $\text{NaCN}(\text{BH}_3)$ (0,055г, 0,88ммоль), і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc і органічну фазу промивали сольовим розчином. Водну фазу екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/ CH_2Cl_2 1:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,7, 159,0 (дд), 155,4 (дд), 147,3, 146,0, 139,6, 135,0, 133,5, 132,0, 129,9, 126,7, 124,6 (дд), 124,0 (дд), 116,3, 115,9, 114,6, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 67,5, 42,1, 38,0, 24,0, 19,4.

Приклад 182

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3'-гідроксиметил-4-метилбифеніл-3-іл)метанон (сполука 282)

Сполуку 495 (0,039г, 0,081ммоль) розчиняли в 1,2-диметоксітані (0,8мл) в посудині з кришкою, що загвинчується. Додавали 3-(гідроксиметил)фенілборонову кислоту (0,015г, 0,097ммоль) і насичений водний NaHCO_3 (0,4мл). Аргон продували через суміш, і додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,005г, 0,004ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 2 годин. Додавали H_2O і EtOAc, і водну фазу екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це

давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,3, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,8, 141,5, 140,6, 139,6, 138,3, 137,0, 135,3, 133,7, 131,8, 129,4, 129,1, 128,0, 126,3, 126,0, 125,6, 124,4 (дд), 124,3 (дд), 116,3, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 65,3, 20,1.

Приклад 183

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3'-гідрокси-4-метилбифеніл-3-іл)метанон (сполука 283)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,039г, 0,081ммоль), 3-гідроксифенілборонова кислота (0,013г, 0,097ммоль) в 1,2-диметоксітані (0,8мл), насичений водний NaHCO_3 (0,4мл) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,005г, 0,004ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:2 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,7, 159,2 (дд), 156,1, 155,5 (дд), 147,9, 141,8, 139,4, 138,1, 137,1, 135,3, 133,7, 131,8, 130,0, 129,5, 129,3, 128,1, 124,3 (м), 119,4, 116,3, 114,5, 114,0, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 20,1.

Приклад 184

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(4'-метокси-4-метилбифеніл-3-іл)метанон (сполука 284)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,042г, 0,087ммоль), 4-метоксифенілборонова кислота (0,016г, 0,11ммоль) в 1,2-диметоксітані (1мл), насичений водний NaHCO_3 (0,5мл) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,005г, 0,004ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:5 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,4, 159,3, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,7, 139,4, 138,1, 136,3, 135,2, 133,6, 132,7, 131,8, 129,6, 129,0, 128,0, 127,8, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 116,3, 114,3, 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 55,4, 20,1.

Приклад 185

N-{3'-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбифеніл-3-іл}ацетамід (сполука 285)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,048г, 0,1ммоль), 3-ацетамідофенілборонова кислота (0,021г, 0,12ммоль) в 1,2-диметоксітані (1мл), насичений водний NaHCO_3 (0,5мл) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,006г, 0,005ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді слабкозабарвленої твердої речовини.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 195,0, 168,4, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,4, 140,0, 139,9, 139,6, 137,5, 135,8, 133,9, 133,8, 131,9, 129,4, 128,7, 126,6, 126,5, 126,4

(дд), 124,3 (дд), 121,2, 118,2, 116,9, 115,0, 112,0 (дд), 111,9, 105,1 (дд), 24,0, 19,4.

Приклад 186

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(4-метил-3'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)метанон (сполука 286)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,048г, 0,1ммоль), 3-(трифторметокси)бензолборонова кислота (0,025г, 0,12ммоль) в 1,2-диметоксигетані (1,2мл), насичений водний NaHCO_3 (0,6мл) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,006г, 0,005ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 2:98→10:90 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Приклад 188

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3',4',5'-трифтор-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (сполука 288)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,055г, 0,11ммоль), 3,4,5-трифторбензолборонова кислота (0,024г, 0,14ммоль) в 1,2-диметоксигетані (1,2мл), насичений водний NaHCO_3 (0,6мл) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,007г, 0,006ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 2:98→10:90 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,8, 159,3 (дд), 155,6 (дд), 151,4 (м), 148,1, 140,1, 139,3 (дт), 138,0, 136,3 (м), 135,5, 135,3, 133,8, 132,1, 128,9, 127,5, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,7, 111,6 (дд), 110,9 (м), 105,0 (дд), 20,1.

Приклад 189

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(3',4'-диметокси-4-метилбіфеніл-3-іл)метанон (289)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,055г, 0,11ммоль), 3,4-диметоксибензолборонова кислота (0,025г, 0,15ммоль) в 1,2-диметоксигетані (1,2мл), насичений водний NaHCO_3 (0,6мл) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,007г, 0,006ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 12:88→50:50 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,4, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 149,2, 148,7, 147,8, 139,5, 138,4, 136,3, 135,2, 133,7, 133,2, 131,7, 129,3, 129,1, 127,8, 124,3 (м), 119,3, 116,3, 112,7, 111,6 (дд), 111,5, 110,4, 105,0 (дд), 56,0, 20,0.

Приклад 190

3'-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4'-метилбіфеніл-3-карбонітрил (сполука 290)

Сполуку одержували, як описано для одержання сполуки 282. Вихідними речовинами були сполука 495 (0,057г, 0,12ммоль), 3-ціанобензолборонова кислота (0,021г, 0,14ммоль) в 1,2-диметоксигетані (1,2мл), насичений водний NaHCO_3 (0,6мл) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,007г, 0,006ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою

флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 2:3→4:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,9, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 148,1, 141,4, 140,1, 138,1, 136,2, 135,3, 133,7, 132,2, 131,4, 130,8, 130,5, 129,7, 129,2, 128,9, 127,7, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 118,8, 116,2, 113,0, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 20,1.

Одержання 96

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфонілхлорид (сполука 496)

Сполуку 494 (1,03г, 2,76ммоль) розчиняли в CH_3CN (65мл) при нагріванні. Розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали концентрований HCl (37%, 1,2мл, приблизно 14ммоль) і AcOH (99%, 2,3мл). Розчин охолоджували на льодяній бані, і контролювали температуру реакційної маси. NaNO_2 (0,23г, 3,31ммоль), розчинений в H_2O (0,6мл), додавали протягом 15 хвилин при перемішуванні. Температура реакційної маси не перевищувала 2°C . Суміш перемішували на льодяній бані протягом 20 хвилин, потім барботували газоподібний SO_2 через суміш протягом 45 хвилин при перемішуванні на льодяній бані. Додавали CuCl (0,37г, 3,8ммоль), потім $\text{CuCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,59г, 3,46ммоль) розчиняли в H_2O (0,6мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі і розчиняли в EtOAc і H_2O . Фази розділяли, і водну фазу екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір (40-60) 1:4 як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді біло-коричневої кристалічної сполуки.

Приклад 191

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксигетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 291)

Сполуку 496 (0,07г, 0,15ммоль) розчиняли в піридині (0,4мл), і додавали етаноламін (0,011мл, 0,18ммоль). Розчин залишали при кімнатній температурі на 1 годину, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc і H_2O , і фази розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc (x2) і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 3:7→1:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 196,5, 161,2 (дд), 158,0 (дд), 151,9, 143,3, 142,0, 139,5, 136,5, 135,2, 133,2, 129,9, 128,2, 127,8, 127,8 (дд), 125,7 (дд), 116,5, 113,1, 112,7 (дд), 105,8 (дд), 61,8, 46,3, 20,3.

Приклад 192

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід (сполука 292)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихід-

ними речовинами були сполука 496 (0,081г, 0,18ммоль) і 4-(2-аміноетил)морфолін (0,028мл, 0,21ммоль) в піридині (0,5мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1→1:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді аморфної сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,5, 159,5 (дд), 155,9 (дд), 148,8, 142,8, 140,5, 137,0, 135,4, 134,0, 132,1, 128,7, 127,9, 127,3, 125,0 (дд), 123,9 (дд), 116,0, 112,9, 111,7 (дд), 105,1 (дд), 66,8, 56,2, 53,0, 38,9, 20,4.

Приклад 193

N-Аліл-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфонамід (сполука 293)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихідними речовинами були сполука 496 (0,071г, 0,16ммоль) і аліламін (0,014мл, 0,19ммоль) в піридині (0,4мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4→2:3 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,6, 159,4 (дд), 155,8 (дд), 148,7, 143,0, 140,4, 137,4, 135,5, 133,9, 132,8, 132,1, 128,8, 128,0, 127,5, 124,9 (дд), 124,0 (дд), 118,0, 116,1, 112,9, 111,7(дд), 105,0 (дд), 45,8, 20,4.

Приклад 194

N-(2-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензолсульфоніламіно}етил)ацетамід (сполука 294)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихідними речовинами були сполука 496 (0,075г, 0,17ммоль) і N-ацетилетилендіамін (0,019мл, 0,2ммоль) в піридині (0,4мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт DCM/MeOH 95:5→80:20 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,6, 171,5, 159,5 (дд), 155,9 (дд), 149,0, 142,7, 140,5, 137,1, 135,6, 134,2, 132,2, 128,6, 127,4, 127,2, 125,2 (дд), 123,9 (дд), 116,1, 112,7, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 43,2, 39,3, 23,1, 20,3.

Приклад 195

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-пропілбензолсульфонамід (сполука 295)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихідними речовинами були сполука 496 (0,074г, 0,16ммоль) і N-пропіламін (0,016мл, 0,2ммоль) в піридині (0,4мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:4→3:2 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,7, 159,4 (дд), 155,8 (дд), 148,6, 142,8, 140,3, 137,4, 135,5, 133,9, 132,1, 128,8, 128,1, 127,5, 124,9 (дд), 124,0 (дд), 116,1, 112,9, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 45,0, 22,9, 20,4, 11,1.

Приклад 196

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 296)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихідними речовинами були сполука 496 (0,073г, 0,16ммоль) і 3-аміно-1,2-пропандіол (0,017г, 0,19ммоль) в піридині (0,4мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1→1:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,8, 159,5 (дд), 155,8 (дд), 149,0, 142,7, 140,5, 136,9, 135,6, 134,2, 132,2, 128,7, 127,4, 127,2, 125,1 (шир.д), 123,9 (дд), 116,1, 112,7, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 70,4, 64,0, 45,4, 20,3.

Приклад 197

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-метоксіетил)-4-метилбензолсульфонамід (сполука 297)

Сполуку одержували і обробляли подібно тому, як описано для одержання сполуки 291. Вихідними речовинами були сполука 496 (0,03г, 0,066ммоль) і 2-метоксіетиламін (0,007мл, 0,08ммоль) в піридині (0,15мл). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 3:2 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,5, 159,4 (дд), 155,8 (дд), 148,6, 142,9, 140,3, 137,3, 135,5, 134,0, 132,1, 128,7, 128,1, 127,5, 124,9 (дд), 124,0 (дд), 116,1, 112,9, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 70,4, 58,8, 42,9, 20,4.

Одержання 97

Метиловий ефір 2-метил-5-нітробензойної кислоти (сполука 497)

Ацетилхлорид (15 мл) додавали до MeOH (500мл) при кімнатній температурі. Через 10 хвилин додавали 2-метил-5-нітробензойну кислоту (25,00г, 138,00ммоль). Реакційний розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 годин. Потім розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі і промивали H₂O і насиченим водним розчином NaHCO₃, відповідно. Органічну фазу сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Одержання 98

Метиловий ефір 5-аміно-2-метилбензойної кислоти (сполука 498) Сполуку 497 (26,5г, 135,78ммоль) в етанолі (200мл) гідрували під тиском 1 атмосфера при кімнатній температурі в присутності Pd/C 5% (2,00г) протягом 3 годин. Після завершення реакції каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла.

Одержання 99

Метиловий ефір 5-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (сполука 499)

До 2н H₂SO₄ (200мл) по краплях додавали NaNO₂ (11,50г, 167,00ммоль) в H₂O (100мл) при 0°C. Після перемішування при тій же температурі протягом 20 хвилин, реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім

розчин охолоджували до кімнатної температури, і перемішували при тій же температурі протягом ночі. Суміш екстрагували три рази CHCl_3 . Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (CH_2Cl_2 /етилацетат 50:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді червоної твердої речовини.

Одержання 100

Метилловий ефір 5-(4-метоксибензилокси)-2-метилбензойної кислоти (сполука 500)

Суміш сполуки 499 (4,4г, 26,48ммоль), 4-метоксибензилхлорид (4,4г, 28,09ммоль), K_2CO_3 (4,4г, 31,83ммоль) і NaI (20мг) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (петролейний ефір/ CH_2Cl_2 2:1, потім CH_2Cl_2), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 101

[5-(4-Метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанол (сполука 501)

До розчину сполуки 500 (6,0г, 21,00ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) при -78°C додавали DIBAL-H (1М в н-гексані, 55мл, 55ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Потім реакційний розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Суміш фільтрували і промивали ацетоном. Об'єднані рідини концентрували у вакуумі для видалення ацетону і CH_2Cl_2 . Водну суміш екстрагували три рази CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сіруватої твердої речовини.

Одержання 102

5-(4-Метоксибензилокси)-2-метилбензальдегід (сполука 502)

До розчину сполуки 501 (5,06г, 19,59ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (8,36г, 19,71ммоль) при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім суміш перемішували протягом 1 години. Після повного перетворення реакційну суміш концентрували у вакуумі разом з силікагелем. Залишок очищали за допомогою хроматографії (CH_2Cl_2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 103

(4-Бром-2-нітрофеніл)-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанол (сполука 503)

До розчину 1,4-дибром-2-нітробензол (5,89г, 21,00ммоль) в ТГФ (300мл) додавали розчин PhLi (1,8М в циклогексан/диетиловий ефір 7:3, 12,8мл, 23,1ммоль) при -110°C . Суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 години. У суміш по краплях додавали сполуку 502 (4,45г, 17,4ммоль) в ТГФ (100мл). Потім реакційну суміш залишали нагріватися до -78°C і перемішували при тій же температурі протягом 4 годин. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водну фазу екстрагували один раз діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очи-

щали за допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 5:1), з одержанням червонуватої піни.

Одержання 104

(4-Бром-2-нітрофеніл)-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанол (сполука 504)

До розчину сполуки 503 (6,47г, 14,12ммоль) додавали однією порцією при кімнатній температурі перйодинан Десса-Мартіна (8,00г, 18,86ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 10:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричнюватого масла.

Приклад 198

[4-(4-Фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанол (сполука 298)

Сполуку 504 (0,6г, 1,35ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (15мл). Додавали 4-фтор-2-метиланілін (0,22мл, 2,0ммоль), Cs_2CO_3 (0,61г, 1,88ммоль), BINAP (0,06г, 0,1ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,031г, 0,03ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 18 годин. Додавали H_2O і водну фазу екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc /петролейний ефір (40-60) 0:100→30:70. Це давало вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,32 (д, 1H), 7,30-7,14 (м, 4H), 7,11 (д, 1H), 7,06-6,91 (м, 3H), 6,88 (м, 2H), 6,84-6,77 (м, 2H), 5,87 (шир.с, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Одержання 105

[4-(4-Фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(гідрокси-2-метилфеніл)метанол (сполука 505)

Сполуку 298 (0,57г, 1,14ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10мл) і додавали CF_3COOH (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розчинник концентрували. Тверду речовину перекристалізовували з CH_2Cl_2 . Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

Приклад 199

[4-(4-Фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанол (сполука 299)

Сполуку 505 (0,05г, 0,13ммоль) і 3-хлорпропанол (0,022мл, 0,26ммоль) розчиняли в CH_3CN (3мл). Додавали K_2CO_3 (0,1г, 0,72ммоль) і NaI (0,005г, 0,03ммоль) і суспензію нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 20 хвилин. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,36 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,06-6,89 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,88 (шир.с, 1H), 4,04 (т, 2H), 3,82 (т, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (м, 2H).

Приклад 200

[2-Аміно-4-(4-фтор-2-метил феніл аміно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокс)-2-метилфеніл] метанон (сполука 300) Сполуку 299 (0,026г, 0,059ммоль) розчиняли в MeOH (2мл). Додавали каталітичну кількість паладію на вугіллі, і суміш перемішували в атмосфері водню протягом 1 години. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:1→3:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,18 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,00-6,80 (м, 3H), 6,76 (д, 1H), 6,45 (шир.с, 2H), 5,89 (дд, 1H), 5,75 (д, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,08 (т, 2H), 3,83 (т, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,01 (м, 2H).

Одержання 106

2,2-Диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметиловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (сполука 506)

2,2-Диметил-4-гідроксиметил-1,3-діоксолан (3,96г, 30ммоль) і триетиламін (5мл) розчиняли в CH₂Cl₂ (50мл). Додавали п-толуолсульфонілхлорид (3,8г, 20ммоль). Розчин перемішували протягом 3 годин, потім додавали 4-диметиламінопіридин (0,05г, 0,04ммоль). Розчин перемішували протягом 0,5 годин, потім розчин концентрували у вакуумі. Залишок обробляли CH₂Cl₂, і органічну фазу промивали H₂O, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 201

[5-(2,2-Диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 301)

Сполуку 505 (0,05г, 0,13ммоль) і сполуку 506 (0,056г, 0,2ммоль) розчиняли в CH₃CN (3мл). Додавали K₂CO₃ (0,1г, 0,72ммоль) і NaI (0,005г, 0,03ммоль), і суспензію нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 20 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 0:1→1:4 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,34 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,05-6,87 (м, 3H), 6,85-6,77 (м, 2H), 5,99 (шир.с, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,90-3,78 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 202

[5-(2,3-Дигідроксипропокс)-2-метилфеніл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]метанон (сполука 302)

Сполуку 301 (0,025г, 0,05ммоль) розчиняли в ТГФ (2мл) і додавали 1M HCl (0,2мл). Розчин залишали при кімнатній температурі на 3 години, потім розчин концентрували у вакуумі. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,36 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,06-6,88 (м, 3H), 6,87-6,77 (м, 2H), 5,89 (шир.с, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,85-3,65 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 203

[2-Аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокс)-2-метилфеніл]метанон (сполука 303)

Сполуку 302 (0,025г, 0,055ммоль) розчиняли в MeOH (2мл). Додавали каталітичну кількість паладію на вугіллі, і суміш перемішували в атмосфері водню протягом 1 години. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,05-6,82 (м, 4H), 6,76 (д, 1H), 6,46 (шир.с, 2H), 5,89 (дд, 1H), 5,75 (д, 1H), 5,56 (шир.с, 1H), 4,15-3,93 (м, 3H), 3,80 (дд, 1H), 3,71 (дд, 1H), 2,65 (шир.с, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,10 (шир.с, 1H).

Приклад 204

[4-(4-Фтор-2-метилфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 304)

Сполуку 505 (0,083г, 0,22ммоль) і гідрохлорид N-(2-хлоретил)морфоліну (0,082г, 0,44ммоль) суспендували в CH₃CN (5мл). Додавали K₂CO₃ (0,17г, 1,2ммоль) і NaI (0,008г, 0,05ммоль), і суспензію нагрівали в мікрохвильовій печі при 130°C протягом 40 хвилин. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 2:3→1:0 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,34 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,05-6,88 (м, 3H), 6,85-6,78 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 4,02 (т, 2H), 3,72 (м, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,54 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 205

[2-Аміно-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 305)

Сполуку 304 (0,041г, 0,083ммоль) розчиняли в MeOH (2мл). Додавали каталітичну кількість паладію на вугіллі, і суміш перемішували в атмосфері водню протягом 1 години. Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 3:1→6:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,00-6,80 (м, 3H), 6,76 (д, 1H), 6,46 (шир.с, 2H), 5,89 (дд, 1H), 5,75 (д, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,07 (т, 2H), 3,71 (м, 4H), 2,77 (т, 2H), 2,55 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Приклад 206

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(4-метоксибензилокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 306)

2,4-Дифторфеніламін (26мкл, 0,25ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (3мл) в колбі в атмосфері аргону. Додавали сполуку 504 (114мг, 0,25ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали гас-BINAP (7,0мг, 0,012ммоль), Pd₂(dba)₃ (7,0мг, 0,008ммоль) і Cs₂CO₃ (114мг, 0,35ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільт-

рували через целіт, і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини кольору жовтого каррі.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,5, 159,6 (дд), 159,5, 156,1, 155,9 (дд), 149,6, 147,1, 137,2, 132,8, 131,8, 131,7, 129,2, 128,5, 126,8, 124,8 (дд), 123,8 (дд), 117,9, 117,1, 114,1, 111,8 (дд), 109,5, 105,2 (дд), 70,1, 55,3, 19,9.

Одержання 107

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-гідрокси-2-метилфеніл]метанон (сполука 507)

Сполуку 306 (90мг, 0,178ммоль) розчиняли в безводному DCM (5мл). Додавали TFA (5мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували у вакуумі, з одержанням неочищеного продукту у вигляді бежевої/не зовсім білої твердої речовини.

Приклад 207

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 307)

Сполуку 507 (66мг, 0,17ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (3мл) в реакційній колбі. Додавали 3-хлорпропан-1-ол (22мкл, 0,26ммоль), K₂CO₃ (36мг, 0,26ммоль) і NaI (каталітична кількість). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 170°C протягом 15 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Шари розділяли, і органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,4, 159,7 (дд), 156,2, 155,9 (дд), 149,9, 147,4, 137,4, 132,8, 131,9, 131,6, 126,5, 125,0 (дд), 123,8 (дд), 117,8, 117,5, 116,4, 111,9 (дд), 109,4, 105,2 (дд), 65,8, 60,2, 31,9, 19,8.

Приклад 208

[2-Аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 308)

Сполуку 307 (46мг, 0,1ммоль) розчиняли в EtOH (5мл), продували аргоном і додавали Pd/C (каталітична кількість). Колбу продували H₂ протягом 2 хвилин, і перемішували в атмосфері H₂ при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи DCM/MeOH (об.:об.=100:0-95:5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 196,3, 158,9 (дд), 156,2, 155,6 (дд), 154,2, 150,8, 142,2, 135,6, 131,1, 127,0 (дд), 125,2, 124,8 (дд), 114,5, 112,2, 111,6 (дд), 109,7, 104,8 (дд), 104,0, 96,9, 64,6, 57,2, 32,1, 17,9.

Приклад 209

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 309)

Сполуку 507 (50мг, 0,13ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (3мл) в реакційній колбі, додавали гідрохлорид 4-(2-хлоретил)морфоліну (48мг, 0,26ммоль), K₂CO₃ (72мг, 0,52ммоль) і NaI (каталітична кількість). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 170°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі, потім кип'ятили із зворотним холодильником на масляній бані протягом 40 годин. Додавали в реакційну суміш EtOAc (30мл) і промивали H₂O (2x20мл), сольовим розчином (2x20мл). Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=2:1-100:0) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,3, 159,7 (дд), 156,1, 155,9 (дд), 149,9, 147,3, 137,4, 132,8, 131,9, 131,8, 126,7, 124,9 (дд), 123,8 (дд), 117,9, 117,6, 116,6, 111,9 (дд), 109,4, 105,2 (дд), 66,8, 65,7, 57,5, 54,0, 19,8.

Приклад 210

[2-Аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метанон (сполука 310)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 308, використовуючи сполуку 309 (18мг, 0,036ммоль) як нітросполуку. Перемішували в атмосфері H₂ протягом 16 годин. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 198,4, 156,4, 153,5, 149,7, 141,9, 137,1, 131,4, 126,9, 124,8 (дд), 115,5, 112,8, 112,2, 111,3 (дд), 105,1, 104,8, 104,7 (дд), 98,9, 66,9, 66,1, 57,7, 54,1, 18,4.

Приклад 211

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 311)

Сполуку 507 (50мг, 0,13ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (3мл) в реакційній колбі. Додавали сполуку 506 (75мг, 0,26ммоль), K₂CO₃ (36мг, 0,26ммоль) і NaI (каталітична кількість). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 170°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі, потім кип'ятили із зворотним холодильником в масляній бані протягом 40 годин. Додавали реакційну суміш EtOAc (30мл) і промивали H₂O (2x20мл), сольовим розчином (2x20мл). Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,3, 159,7 (дд), 156,0, 155,9 (дд), 149,9, 147,3, 137,5, 132,8, 132,0, 131,8, 126,6, 124,9 (дд), 123,8 (дд), 117,9, 117,3, 116,6, 111,9 (дд), 109,9, 109,5, 105,2 (дд), 73,9, 69,2, 66,7, 26,8, 25,3, 19,8.

Приклад 212

[4-(2,4-Дифторфеніламіно)-2-нітрофеніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 312)

Сполуку 311 (48мг, 0,01ммоль) розчиняли в TFA:H₂O (3:1, 8мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 193,5, 156,3, 150,1, 148,8, 137,5, 132,5, 132,3, 129,3, 126,6 (дд), 123,9 (дд), 122,9, 117,3, 116,1, 115,6, 112,1 (дд), 108,6, 105,1 (дд), 69,8, 62,5, 19,0.

Приклад 213

[2-Аміно-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-метилфеніл]метанон (сполука 313)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 308, використовуючи сполуку 312 (48мг, 0,096ммоль) як нітросполуку. Перемішували в атмосфері H₂ протягом 16 годин. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (1:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,02-5,92 (м, 2H), 3,97 (дд, 1H), 3,87-3,30 (м, 4H), 2,05 (с, 3H).

Одержання 108

2-Фтор-5-гідроксибензальдегід (сполука 508)

2-Фтор-5-метоксибензальдегід (4г, 26ммоль) розчиняли в безводному DCM (25мл) в атмосфері аргону, охолоджували до 0°C і повільно додавали трибромід бору (26мл, 1,0М в DCM, 26ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин в атмосфері аргону. Реакцію обережно гасили водою (10мл), додавали насичений NaHCO₃ (30мл), потім струшували і шари розділяли. Водну фазу екстрагували ще двома порціями DCM. Органічні фази об'єднували, екстрагували 2н NaOH (2x100мл). Об'єднані NaOH-фази підкисляли HCl (концентрована) і екстрагували DCM (4x150мл). Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Очищали з допомогою хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Одержання 109

5-(Бутилдиметилсиланілокси)-2-фторбензальдегід (сполука 509)

Сполуку 508 (1,5г, 10,7ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (40мл) в атмосфері аргону. Додавали трет-бутилхлордиметилсилан (2,43г, 16,1ммоль) і імідазол (1,1г, 16,1ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали EtOAc (250мл) і потім промивали водою (2x100мл), 4% MgSO₄ (2x75мл), сушили (MgSO₄),

фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтого масла. Очищали з допомогою хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (1:20) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного, чистого масла.

Одержання 110

(4-Бром-2-хлорфеніл)-[5-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-фторфеніл]метанол (сполука 510)

У суху колбу завантажували 4-бром-2-хлор-1-йодбензол (10,9г, 34,5ммоль) і колбу упарювали і потім заповнювали аргонном, цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (100мл), і розчин охолоджували до -50°C; потім повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (17,3мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 34,5ммоль) протягом 15 хвилин, підтримуючи температуру нижче -40°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 45 хвилин. Температуру підвищували до -25°C протягом 5 хвилин і потім знижували до -40°C, потім повільно додавали розчин сполуки 509 в безводному ТГФ (15мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 10 хвилин і потім залишали нагріватися до 5°C протягом 2,5 години. Реакційну суміш повільно виливали в крижаний 2н розчин H₂SO₄ (200мл) і екстрагували EtOAc. Водну фазу екстрагували ще чотирма порціями EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту у вигляді коричневого масла. Використали без якого небудь додаткового очищення.

Одержання 111

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-фтор-5-гідроксифеніл)метанон (сполука 511)

Сполуку 510 (15,9г, 35,6ммоль) розчиняли в безводному DCM (80мл) і безводному ацетонітрилі (10мл) в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до 0°C і додавали 4-оксид 4-метилморфоліну (6,27г, 53,5ммоль), подрібнене молекулярне сито (4Å, 17,8г). Додавали перутенат тетра-N-пропіламонію (VII) (250мг, 0,71ммоль) 5 порціями (5x50мг), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0°C, упарювали до 1/3 об'єму і фільтрували через силікагель. Силікагель промивали EtOAc (300мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:80-1:10) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 112

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-гідроксифеніл]метанон (сполука 512)

Сполуку 511 (200мг, 0,6ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (5мл) в реакційній колбі в атмосфері аргону. Додавали 2,4-дифторфеніламін (78мг, 62мкл, 0,6ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали рас-BINAP (17мг, 0,028ммоль), Pd₂(dba)₃ (17мг, 0,018ммоль) і Cs₂CO₃ (277мг, 0,85ммоль). Реакційну посудину продували аргонном, закривали і потім перемішували при 130°C протягом 40 хви-

лин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, фільтрували через целіт і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:7-1:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 214

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 314)

Сполуку 512 (38мг, 0,1ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (2мл) в реакційній колбі. Додавали 3-хлорпропан-1-ол (11мкл, 0,12ммоль), K_2CO_3 (17мг, 0,12ммоль) і NaI (каталітична кількість). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 130°C протягом 20 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу підкисляли HCl (4н), і шари розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:3-1:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 190,8, 159,1 (дд), 155,6 (дд), 155,3 (д), 155,0 (д), 148,0, 134,7, 133,0, 129,4, 127,9 (д), 124,4 (м), 120,4 (д), 117,1 (д), 116,0, 115,1 (д), 112,8, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 66,3, 60,0, 32,0.

Приклад 215

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 315)

Сполуку 512 (54мг, 0,14ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (4мл) в реакційній колбі. Додавали сполуку 506 (61мг, 0,21ммоль) і K_2CO_3 (30мг, 0,21ммоль). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 110°C протягом 50 хвилин в мікрохвильовій печі, потім кип'ятили із зворотним холодильником в масляній бані протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.= 1:7-1:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 190,6, 159,1 (дд), 154,7, 154,5 (д), 154,4 (дд), 147,8, 134,7, 132,9, 129,6, 127,9 (д), 124,4 (дд), 124,2 (дд), 120,6 (д), 117,1 (д), 116,0, 115,1 (д), 112,9, 111,6 (дд), 109,9, 104,9 (дд), 73,9, 69,6, 66,6, 26,8, 25,4.

Приклад 216

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламінофеніл)-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 316)

Сполуку 315 розчиняли в TFA:вода (3:1, 8мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:2-

100:0) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 189,3, 158,8 (дд), 155,7 (дд), 154,9 (д), 153,8 (д), 149,5, 133,5, 133,4, 127,8 (д), 126,5 (дд), 126,3, 124,1 (дд), 119,7 (д), 117,1 (д), 114,9 (д), 114,7, 112,0 (дд), 111,7, 105,0 (дд), 70,4, 69,8, 62,5.

Одержання 113

[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-гідроксифеніл]метанон (сполука 513)

4-Хлор-2-метилфеніламін (73мкл, 0,60ммоль) розчиняли в 5мл безводного 1,4-діоксану в реакційній колбі в атмосфері аргону. Додавали сполуку 511 (200мг, 0,60ммоль) і розчиняли в розчиннику. Додавали гас-BINAP (18мг, 0,028ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (17мг, 0,018ммоль) і Cs_2CO_3 (277мг, 0,84ммоль). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 130°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:4) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$)

Приклад 217

2-{3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-фторфенокси}-N-метилацетамід (сполука 317)

Сполуку 513 (36мг, 0,09ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (2мл) в реакційній колбі. Додавали 2-хлор-N-метилацетамід (30мг, 0,28ммоль), K_2CO_3 (38мг, 0,28ммоль). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 130°C протягом 45 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc:H₂O (1:1, 10мл). Шари розділяли, і водну фазу екстрагували EtOAc (3x5мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:3-100:0) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 190,1, 168,2, 155,7 (д), 153,2 (д), 149,2, 136,6, 135,0, 134,5, 133,4, 131,2, 130,5, 128,7 (д), 128,1, 127,1, 125,3, 119,6 (д), 117,4 (д), 116,1 (д), 115,6, 112,4, 68,0, 25,8, 17,9.

Приклад 218

[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 318)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 317, використовуючи сполуку 513 (31мг, 0,079ммоль) як фенол і 3-хлорпропан-1-ол (20мкл, 0,24ммоль) як алкілхлорид. Перемішували при 130°C протягом 15 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=15:85-60:40) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 190,7, 155,2 (д), 154,9 (д), 148,8, 136,7, 134,9, 134,3, 133,2, 131,1, 130,4,

128,7, 128,1 (д), 127,1, 125,1, 120,2 (д), 117,0 (д), 115,7, 115,0 (д), 112,5, 66,3, 60,2, 32,0, 17,9.

Приклад 219

2-(3-[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)бензоіл]-4-фторфенокси)-N,N-диметилацетамід (сполука 319)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 317, використовуючи сполуку 513 (36мг, 0,092ммоль) як фенол і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як алкілхлорид (29мкл, 0,28ммоль). Перемішували при 130°C протягом 15 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:1-100:0) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,3, 167,2, 155,6 (д), 154,2 (д), 148,9, 136,7, 134,9, 134,3, 133,3, 131,1, 130,4, 128,4, 128,1 (д), 127,1, 125,1, 120,4 (д), 117,2 (д), 115,7, 112,4, 67,7, 36,5, 35,7, 17,9.

Приклад 220

[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 320)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 311, використовуючи сполуку 513 (34мг, 0,087ммоль) як фенол. Перемішували при 130°C протягом 45 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,5, 155,4 (д), 154,7 (д), 148,8, 136,7, 134,9, 134,3, 133,2, 131,2, 130,4, 128,6, 128,1 (д), 127,1, 125,1, 120,4 (д), 117,1 (д), 115,7, 115,1 (д), 112,5, 109,9, 73,9, 69,6, 66,6, 26,8, 25,3, 17,9.

Приклад 221

[2-Хлор-4-(4-хлор-2-метилфеніламіно)феніл]-[5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 321)

Сполуку 320 (31мг, 0,07ммоль) розчиняли в TFA:H₂O (3:1, 10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM/MeOH (об.:об.=99,5:0,5-98,5:1,5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,5, 155,4 (д), 154,6 (д), 148,9, 136,7, 134,9, 134,3, 133,3, 131,2, 130,4, 128,5, 128,2 (д), 127,1, 125,1, 120,2 (д), 117,1 (д), 115,7, 115,2 (д), 112,5, 70,3, 69,9, 63,5, 17,9.

Одержання 114

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-гідроксифеніл]метанон(сполука 514)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 513, використовуючи сполуку 511 (49мг, 0,15ммоль) як бромзаміщену сполуку і 4-фтор-2-метилфеніламін (17мкл, 0,15ммоль) як амін. Перемішували при 110°C протягом 40 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:5-1:2)

як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 222

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 322)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 317, використовуючи сполуку 514 (31мг, 0,083ммоль) як фенол і 3-хлорпропан-1-ол (21мкл, 0,25ммоль) як алкілхлорид. Перемішували при 130°C протягом 75 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:4-4:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,6, 160,6 (д), 155,1 (д), 154,9 (д), 149,9, 136,4 (д), 135,1, 133,8 (д), 133,4, 128,2 (д), 127,9, 127,2 (д), 120,1 (д), 117,8 (д), 117,0 (д), 115,1 (д), 114,9, 113,8 (д), 111,7, 66,3, 60,2, 32,0, 18,1.

Одержання 115

[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-гідроксифеніл]метанон (сполука 515)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 513, використовуючи сполуку 511 (99мг, 0,3ммоль) як бромзаміщену сполуку і 4-фторфеніламін (29мкл, 0,3ммоль) як амін. Перемішували при 130°C протягом 30 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:5-1:2) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 223

[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл]метанон (сполука 323)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 317, використовуючи сполуку 515 як фенол і 3-хлорпропан-1-ол (24мкл, 0,29ммоль) як алкілхлорид. Перемішували при 130°C протягом 60 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:4-4:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,7, 159,6 (д), 155,2 (д), 155,0 (д), 148,9, 136,0 (д), 134,9, 133,3, 128,5, 128,1 (д), 124,1 (д), 120,2 (д), 117,0 (д), 116,4 (д), 115,5, 115,1 (д), 112,3, 66,3, 60,0, 32,0.

Приклад 224

[2-Хлор-4-(4-фторфеніламіно)феніл]-[5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл]метанон (сполука 324)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 311, використовуючи сполуку 515 (35мг, 0,097ммоль) як фенол. Перемішували при 130°C протягом 75 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-2:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,5, 159,7 (д), 155,4 (д), 154,7 (д), 148,8, 135,9 (д), 134,9, 133,2, 128,8, 128,1 (д), 124,2 (д), 120,4 (д), 117,1 (д), 116,5 (д), 115,5, 115,1 (д), 112,4, 109,9, 74,0, 69,6, 66,7, 26,8, 25,4.

Одержання 116

[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)феніл]-(2-фтор-5-гідроксифеніл)метанон (сполука 516)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 513, використовуючи сполуку 511 (95мг, 0,29ммоль) як бромзаміщену сполуку і 2-хлор-4-фторфеніламін (35мкл, 0,29ммоль) як амін. Перемішували при 130°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:5-1:2) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 225

[2-Хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніламіно)феніл]-(2-фтор-5-(3-гідроксипропокси)феніл)метанон (сполука 325)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 317, використовуючи сполуку 516 (27мг, 0,068ммоль) як фенол і 3-хлорпропан-1-ол (17мкл, 0,2ммоль) як алкілхлорид. Перемішували при 130°C протягом 60 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:4-4:1) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,7, 158,5 (д), 155,2 (д), 155,0 (д), 147,1, 134,6, 133,7 (д), 132,8, 130,3, 127,7 (д), 126,7 (д), 122,5 (д), 120,6 (д), 117,5 (д), 117,1 (д), 116,9, 115,0, 114,9 (д), 113,7, 66,4, 60,2, 32,0.

Одержання 117

[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-(2-фтор-5-гідроксифеніл)метанон (сполука 517)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 513, використовуючи сполуку 511 (200мг, 0,6ммоль) як бромзаміщену сполуку і 2-нітрофеніламін (84мг, 0,6ммоль) як амін. Перемішували при 130°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-1:4) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Одержання 118/Приклад 290

[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-(2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метанон (сполука 518)

Сполуку 517 (30мг, 0,08ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (2мл) в реакційній колбі. Додавали гідрохлорид 4-(2-хлоретил)морфоліну (44мг, 0,24ммоль) і K₂CO₃ (33мг, 0,24ммоль). Реакційну посудину продували аргоном, закривали і потім перемішували при 130°C протягом всього 105 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc:H₂O (1:1, 10мл). Шари розділяли, і водну фазу екстрагували EtOAc (2x10мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним

градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-3:2) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла.

Одержання 119/Приклад 291

[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-(5-(2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметокси)-2-фторфеніл)метанон (сполука 519)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 311, використовуючи сполуку 517 (36мг, 0,093ммоль) як фенол. Перемішували при 130°C протягом 15 хвилин в мікрохвильовій печі. Очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=1:9-2:3) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла.

Одержання 120/Приклад 292

[2-Хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]-(5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл)метанон (сполука 520)

Сполуку 519 (46мг, 0,092ммоль) розчиняли в TFA:H₂O (3:1, 10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM/MeOH (об.:об.=4:1-1:4) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 226

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(5-(2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл)метанон (сполука 326)

Сполуку 520 (37мг, 0,08ммоль) розчиняли в MeOH (2мл), NH₄Cl (29мг, 0,55ммоль) і додавали цинковий пил (72мг, 1,10ммоль). Кип'ятили із зворотним холодильником протягом 0,5 годин, залишали охолоджуватися до кімнатної температури і фільтрували. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM:MeOH (об.:об.=95:5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 192,4, 156,5 (д), 156,2 (д), 153,1, 144,8, 136,3, 135,1, 129,9 (д), 128,4, 128,1, 127,1, 126,8, 120,8 (д), 119,6, 118,0 00, Н7,7, 116,5 (д), 115,8, 112,5, 71,7, 71,2, 64,0.

Приклад 227

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(2-фтор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метанон (сполука 327)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 326, використовуючи сполуку 518 (37мг, 0,074ммоль) як нітросполуку. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM:MeOH (об.:об.=95:5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 190,6, 155,2 (д), 154,6, 149,8, 142,9, 135,0, 133,4, 128,3 (д), 128,0, 127,7, 127,0, 125,2, 120,2 (д), 119,2, 117,0 (д), 116,4, 115,2 (д), 115,1, 111,9, 66,5, 66,1, 57,4, 53,9.

Одержання 121

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-хлор-5-метоксифеніл)метанол (сполука 521)

До розчину 4-бром-2-хлор-1-йодбензолу (10,0г, 31,5ммоль) в ТГФ (120мл) додавали 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (17,3мл,

34,60ммоль) при -65°C . Реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 20 хвилин. Потім додавали 2-хлор-5-метоксибензальдегід (5,5г, 32,20ммоль), реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Потім розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водну фазу екстрагували двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали з допомогою хроматографії (петролейний ефір/ CH_2Cl_2 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла.

Одержання 122

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-хлор-5-метоксифеніл)метанон (сполука 522)

До розчину сполуки 521 (5,18г, 14,3ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) порціями додавали перйодинан Десса-Мартіна (6,11г, 14,40ммоль) при кімнатній температурі. Далі перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш концентрували разом з силікагелем у вакуумі. Залишок очищали з допомогою хроматографії (петролейний ефір/ CH_2Cl_2 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Одержання 123

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-хлор-5-гідроксифеніл)метанон (сполука 523)

До розчину сполуки 522 (4,63г, 12,86ммоль) в CH_2Cl_2 (50мл) по краплях додавали 1М розчин BBr_3 в CH_2Cl_2 при -40°C . Реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після завершення реакції розчин виливали в сольовий розчин. Водну фазу екстрагували двічі CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням твердої речовини, яку промивали сумішшю петролейний ефір/ CH_2Cl_2 1:1, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сіруватої твердої речовини.

Одержання 124

[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-(2-хлор-5-гідроксифеніл)метанон (сполука 524)

Суміш сполуки 523 (1,00г, 3,00ммоль), 2,6-дифтораніліну (0,47г, 3,60ммоль), гас-BINAP (74мг, 0,12ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ і Cs_2CO_3 (1,95г, 6,00ммоль) в 1,4-діоксані (30мл) перемішували при 120°C протягом 2 днів. Суміш фільтрували і промивали 1,4-діоксаном. Фільтрат концентрували разом з силікагелем у вакуумі і очищали з допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат 3:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

Приклад 228

[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-(2-хлор-5-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метанон (сполука 328)

Суміш сполуки 524 (42мг, 0,11ммоль), 4-(2-хлоретил)морфоліну (50мг, 0,27ммоль) і K_2CO_3 (100мг, 0,72ммоль) в CH_3CN (2мл) в герметично закритій посудині перемішували при 90°C протягом 18 годин. Потім суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали з допомогою хроматографії (етилацетат), з одер-

жанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді корицюватої масла.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,5, 157,5 (дд), 157,2, 148,2, 140,2, 135,6, 134,0, 131,0, 127,8, 126,1 (т), 123,5, 118,2, 116,7 (т), 116,4, 115,4, 112,7, 112,2 (м), 66,6, 66,1, 57,4, 54,0.

Приклад 229

(+)-[2-Хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл]-(2-хлор-5-(2,3-дигідроксипропоксифеніл)метанон (сполука 329)

Суміш сполуки 524 (42мг, 0,11ммоль), 2,2-диметил-[1,3]-діоксолан-4-ілметиловий ефір (+)-толуол-4-сульфонової кислоти (50мг, 0,17ммоль) і K_2CO_3 (100мг, 0,72ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 328. Хроматографія (петролейний ефір/етилацетат 3:1) давала ацетонід. Ацетонід обробляли в $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (1мл) при кімнатній температурі і одержаний розчин перемішували при тій же температурі протягом 0,5 годин. Потім суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали з допомогою хроматографії (етилацетат), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,6, 157,5 (дд), 157,1, 148,4, 140,3, 135,6, 134,1, 131,1, 127,5, 126,1 (т), 123,7, 118,0, 116,7 (т), 116,4, 115,4, 112,7, 112,2 (м), 70,2, 69,6, 63,4.

Приклад 230

[5-(3-Бромпропоксифеніл)-2-хлорфеніл]-(2-хлор-4-(2,6-дифторфеніламіно)феніл)метанон (сполука 330)

Суміш сполуки 524 (0,20г, 0,51ммоль), 1,3-дибромпропану (0,62г, 3,06ммоль) і K_2CO_3 (0,21г, 1,53ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 328. Хроматографія (петролейний ефір/етилацетат 4:1) давала вказану в заголовку сполуку.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 192,6, 157,5 (дд), 157,3, 148,2, 140,2, 135,6, 134,1, 131,0, 127,8, 126,0 (т), 123,4, 118,0, 116,7 (т), 116,4, 115,3, 112,7, 112,2 (м), 65,8, 32,2, 29,7.

Одержання 125

Метиловий ефір 3-(4-бром-2-хлорбензоїл)-4-метилбензойної кислоти (сполука 525)

До розчину метилового ефіру 3-йод-4-метилбензойної кислоти (13,50г, 48,92ммоль) в ТГФ (260мл) додавали 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (24,5мл, 49,00ммоль) при -50°C . Потім реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин, додавали сполуку 440 (13,39г, 40,70ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Потім взаємодію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водну фазу екстрагували двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал обробляли в етанолі і кип'ятили із зворотним холодильником. Одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури. Кристали відфільтровувати і сушили.

Одержання 126

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(5-гідроксиметил-2-метилфеніл)метанол (сполука 526)

Суміш сполуки 525 (4,01г, 10,90ммоль) і LiAlH_4 (0,83г, 21,82ммоль) в ТГФ (100мл) кип'ятили із

зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Потім охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш виливали в H_2O , і додавали водний розчин H_2SO_4 (2М, 50мл). Потім цю суміш екстрагували двічі діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 127

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-метил-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанол (сполука 527)

До розчину сполуки 526 (3,68г, 10,80ммоль) і імідазолу (1,47г, 21,60ммоль) в ДМФ (40мл) додавали TIPSCI (2,30мл, 10,80ммоль) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при тій же температурі протягом 3 годин і потім виливали в H_2O . Водну суміш екстрагували три рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (етилацетат/петролейний ефір 1:10), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Одержання 128

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-метил-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанол (сполука 528)

Сполуку 527 (4,12г, 8,27ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 522. Флеш-хроматографія (петролейний ефір/етилацетат 3:97) давала вказану в заголовку сполуку.

Одержання 129

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(2-метил-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанол (сполука 529)

Суміш сполуки 528 (505мг, 1,02ммоль), 2,4-дифторанілін (0,14мл, 1,32ммоль), Cs_2CO_3 (995мг, 3,65ммоль), BINAP (26мг, 0,041мг), і $Pd(OAc)_2$ (9мг, 0,041ммоль) в 1,4-діоксані (15мл) перемішували в герметично закритій посудині при $100^\circ C$ протягом 18 годин. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі разом з силікагелем. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 0/100 до 40/60), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 231

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(5-гідроксиметил-2-метилфеніл)метанол (сполука 331)

До розчину сполуки 529 (1,85г, 3,40ммоль) в ТГФ (40мл) додавали 1М розчин TBAF в ТГФ (4,1мл, 4,10ммоль) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім виливали в H_2O і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 20/80 до 50/50), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР (DMCO- d_6) δ 195,4, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 149,0, 139,9, 138,8, 134,8, 133,3, 130,8, 128,7,

127,1, 126,7, 126,3 (дд), 124,3 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,7, 105,0 (дд), 62,1, 19,4.

Приклад 232

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(5-хлорметил-2-метилфеніл)метанол (сполука 332)

До розчину сполуки 331 (0,79г, 2,09ммоль), Et_3N (0,58мл, 4,18ммоль), і DMAP (10мг) в CH_2Cl_2 (50мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (0,60г, 3,14ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 18 годин і потім виливали в H_2O . Водну фазу екстрагували три рази CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (петролейний ефір/етилацетат: в градієнті від 90/10 до 75/25), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,7, 159,2 (дд), 155,5 (дд), 147,8, 139,4, 138,3, 135,2, 134,8, 133,5, 131,8, 131,0, 129,6, 129,4, 124,4 (дд), 124,3 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 45,6, 20,2.

Приклад 233

(5-Азидометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанол (сполука 333)

Суміш сполуки 332 (56мг, 0,14ммоль) і NaN_3 (18мг, 0,28ммоль) в ДМФ (4мл) перемішували при $80^\circ C$ протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в H_2O і екстрагували три рази CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,9, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 147,9, 139,6, 138,1, 135,2, 133,6, 132,6, 131,9, 130,6, 129,3, 124,4 (дд), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 54,1, 20,2.

Приклад 234

(5-Амінометил-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]метанол (сполука 334)

До розчину сполуки 333 (46мг, 0,11ммоль) додавали трифенілфосфін (67мг, 0,26ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при тій же температурі протягом 18 годин. Додавали H_2O (0,5мл). Потім суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин і концентрували разом з силікагелем у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (MeOH/етилацетат: в градієнті від 13/87 до 30/70), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 196,4, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,8, 139,6, 139,3, 136,5, 135,1, 133,5, 131,6, 129,8, 129,5, 128,3, 124,5 (дд), 124,3 (дд), 116,2, 112,8, 111,6(дд), 104,9 (дд), 45,6, 20,1.

Одержання 130

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(5-гідроксиметил-2-метоксифеніл)метанол (сполука 530)

Сполуку 441 (1,05г, 2,70ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 526. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 25/75 до 45/55) давала вказану в заголовку сполуку.

Одержання 131

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-метокси-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанол (сполука 531)

Сполуку 530 (766мг, 2,14ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 527.

Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 4/96 до 30/70) давала вказану в заголовку сполуку.

Одержання 132

(4-Бром-2-хлорфеніл)-(2-метокси-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанон (сполука 532)

Сполуку 531 (710мг, 1,38ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 504. Флеш-хроматографія (петролейний ефір/етилацетат 3:97) давала вказану в заголовку сполуку.

Одержання 133

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(2-метокси-5-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)метанон (533)

Сполуку 532 (449мг, 0,87ммоль) і 2,4-дифторанілін (0,12мл, 1,14ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 529. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 10/90 до 25/75) давала вказану в заголовку сполуку.

Приклад 235

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(5-гідроксиметил-2-метоксифеніл)метанон (сполука 335)

Сполуку 533 (163мг, 0,29ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 331. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 50/50 до 75/25) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 196,0, 161,0 (дд), 158,9, 157,8 (дд), 150,8, 135,8, 135,1, 134,7, 133,0, 130,7, 130,1, 129,7, 127,3 (дд), 126,2 (дд), 116,4, 112,9, 112,9, 112,6 (дд), 105,7 (дд), 64,5, 56,4.

Приклад 236

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензиловий ефір оцтової кислоти (сполука 336)

До розчину сполуки 335 (45мг, 0,11ммоль), Et₃N (46мкл, 0,34ммоль), і DMAP (3мг) в CH₂Cl₂ (5мл) додавали Ac₂O (13мкл, 0,13ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Потім реакційний розчин промивали H₂O і насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали з допомогою хроматографії (етилацетат/петролейний ефір 1:4), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 193,1, 170,9, 158,9 (дд), 158,2, 155,3 (дд), 147,2, 134,7, 133,2, 133,2, 130,8, 130,4, 129,5, 128,3, 124,7 (дд), 123,8 (дд), 116,1, 112,9, 111,7, 111,5 (дд), 104,9 (дд), 65,6, 56,0, 21,0.

Приклад 237

N-трет-бутоксид-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метоксибензамід (сполука 337)

До суміші сполуки 437 (51мг, 0,12ммоль), О-трет-бутилгідроксиламіну (31мг, 0,24ммоль), N-метилморфоліну (26мг, 0,24ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (16мг, 0,12ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) додавали EDCI (30мг, 0,16ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 6 годин і потім гасили H₂O. Водну фазу екстрагували п'ять разів

CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/петролейний ефір 2:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 191,6, 164,8, 159,4, 158,7 (дд), 155,7 (дд), 149,2, 133,8, 133,6, 131,7, 129,1, 128,4, 126,5, 126,4 (дд), 124,7, 124,2 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,8, 111,7, 105,0 (дд), 80,8, 56,0, 26,4.

Приклад 238

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-метокси-4-метилбензамід (сполука 338)

Сполуку 424 (50мг, 0,12ммоль) і гідрохлорид N-метилгідроксиламіну (21мг, 0,25ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 100/0) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,5, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,5, 140,1, 139,5, 133,8, 133,7, 131,2, 129,4, 128,8, 126,9, 126,5 (дд), 126,2, 124,1 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 63,2, 19,6.

Приклад 239

N-Бутоксид-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 339)

Сполуку 424 (100мг, 0,25ммоль) і О-бутилгідроксиламін (63мг, 0,50ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 20/80 до 60/40) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,4, 165,9, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 142,0, 139,8, 135,4, 133,8, 131,7, 129,5, 129,1, 128,6, 127,7, 124,6 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 112,8, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 76,9, 30,1, 20,4, 19,1, 13,8.

Приклад 240

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-циклогексилметокси-4-метилбензамід (сполука 340)

Сполуку 424 (50мг, 0,12ммоль) і О-циклогексилгідроксиламін (42мг, 0,25ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 100/0) давала вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,68 (шир.с, 1H), 7,72 (шир., 1H), 7,66 (шир.с, Ш), 7,43-7,28 (м, 3H), 7,00-6,82 (м, 3H), 6,75 (дд, 1H), 5,94 (шир.с, 1H), 3,80 (д, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,89-1,56 (м, 6H), 1,35-1,09 (м, 3H), 1,07-0,84 (м, 2H).

Приклад 241

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-(2-метилтіазол-4-ілметокси)бензамід (сполука 341)

Сполуку 424 (50мг, 0,12ммоль) і О-(2-метилтіазол-4-ілметил)гідроксиламін (36мг, 0,25ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 100/0) давала вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,0-9,0 (шир.с, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 7,15 (с, 1H),

7,00-6,84 (м, 3H), 6,75 (дд, 1H), 5,98 (шир.с, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

Приклад 242

N-Бензилокси-3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензамід (сполука 342)

Сполуку 424 (100мг, 0,25ммоль) і О-бензилгідроксиламін (80мг, 0,50ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 80/20 до 60/40) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,3, 165,8, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,2, 142,2, 139,8, 135,4, 135,1, 133,8, 131,7, 129,4, 129,1, 128,9, 128,7, 127,8, 124,6 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 112,8, 111,7 (дд), 105,0 (дд), 78,5, 20,4.

Приклад 243

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(4-метоксибензилокси)-4-метилбензамід (сполука 343)

Сполуку 424 (100мг, 0,25ммоль) і О-(4-метоксибензил)гідроксиламін (65мг, 0,34ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 80/20 до 60/40) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,3, 165,6, 160,1, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,2, 142,1, 139,7, 135,3, 133,8, 131,7, 131,1, 129,4, 129,1, 128,6, 127,8, 127,2, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 114,1, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 78,0, 55,3, 20,4.

Приклад 244

N,N'-Диметилгідразид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 344)

Сполуку 424 (50мг, 0,12ммоль) і N,N'-диметилгідразин (19мкл, 0,25ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 80/20) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,7, 163,2, 158,9 (дд), 155,9 (дд), 149,6, 139,6, 139,5, 133,9, 133,8, 131,3, 131,0, 129,1, 127,2, 126,7 (дд), 126,3, 124,2 (дд), 114,9, 112,0 (дд), 111,9, 105,1 (дд), 46,1, 19,6.

Приклад 245

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метил-N-морфолін-4-ілбензамід (сполука 345)

З'єднання 424 (50мг, 0,12ммоль) і гідрохлорид N-аміноморфоліну (35мг, 0,25ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 100/0) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,5, 168,2, 158,9 (дд), 155,8 (дд), 149,5, 139,1, 138,2, 133,7, 133,7, 132,9, 131,3, 129,3, 127,5, 126,5 (дд), 126,5, 124,3 (дд), 114,8, 112,0 (дд), 111,9, 105,1 (дд), 66,0, 19,7.

Приклад 246

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-гідрокси-4-метилбензамід (сполука 346)

Сполуку 424 (202мг, 0,50ммоль) і О-[(диметилтрет-бутил)силіл]гідроксиламін (148мг, 1,01ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 337. Флеш-хроматографія (етилаце-

тат/петролейний ефір: в градієнті від 67/33 до 100/0) давала вказану в заголовку сполуку.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,6, 162,9, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,4, 139,5, 139,1, 133,6, 131,1, 130,3, 128,7, 127,0, 126,5 (м), 126,4, 124,1 (дд), 114,8, 111,9 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 19,6.

Одержання 134

Метиловий ефір 4-(4-бром-2-хлорбензоїл)-3-метилбензойної кислоти (сполука 534)

Метиловий ефір 4-йод-3-метилбензойної кислоти (0,83г, 3,00ммоль) і сполуку 440 (0,75г, 3,00ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 525. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір 1:15) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Одержання 135

Метиловий ефір 4-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-3-метилбензойної кислоти (сполука 535)

Сполуку 534 (184мг, 0,50ммоль) і 2,4-дифторанілін (0,066мл, 0,65ммоль) обробляли так само, як описано для одержання сполуки 529. Флеш-хроматографія (етилацетат/петролейний ефір: в градієнті від 0/100 до 20/80) давала вказану в заголовку сполуку.

Приклад 247

4-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(2-гідроксіетил)-3-метилбензамід (сполука 347)

Суміш сполуки 535 (127мг, 0,30ммоль) і K₂CO₃ (63мг, 0,45ммоль) в етаноламіні/CH₃CN 1:1 (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш виливали в H₂O і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (етилацетат/петролейний ефір 5:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 197,7, 169,8, 161,2 (дд), 158,0 (дд), 151,7, 144,0, 138,5, 137,5, 136,4, 135,1, 131,0, 130,0, 128,2, 127,7 (дд), 125,8 (дд), 125,7, 116,5, 113,0, 112,7 (дд), 105,8 (дд), 61,6, 43,7, 20,3.

Приклад 248

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(3-гідроксипропеніл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 348)

Сполуку 495 (0,132г, 0,27ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (1,5мл) в посудині з кришкою, що загвинчується, в атмосфері аргону. Додавали три(2-фурил)фосфін (0,013г, 0,05ммоль) і трис(дифеніл)іденацетон)дипаладій(0) (0,007г, 0,008ммоль) і струшували. Додавали (Е)-3-(три-н-бутилово)проп-2-ен-1-ол (0,104г, 0,3ммоль) і реакційну суміш нагрівали в атмосфері аргону при 100°C протягом 16 годин на вібраційному апараті. До реакційної суміші додавали CH₃CN, і розчин промивали три рази петролейним ефіром. Фазу ацетонітрилу концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:3→3:1 як елюент. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

Приклад 249

Метилловий ефір 4-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбонової кислоти (сполука 349)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи метилловий ефір 4-амінотіофен-3-карбонової кислоти (0,5ммоль) і сполуку 439 (0,5ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 164,8, 163,9, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,9, 142,4, 139,7, 136,5, 135,2, 133,6, 132,6, 131,9, 131,3, 129,1, 128,9, 128,6, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 121,6, 116,3, 113,0, 111,6(дд), 110,8, 104,9 (дд), 52,1, 20,5.

Приклад 250

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-фуран-2-ілметил-4-метилбензамід (сполука 350)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи фуран-2-ілметиламін (0,5ммоль) і сполуку 439 (0,5ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 166,4, 159,2 (дд), 155,6 (дд), 151,0, 148,2, 142,4, 141,6, 139,8, 135,3, 133,7, 131,6, 128,9, 128,8, 127,8, 124,5 (дд), 124,2 (дд), 116,2, 112,8, 111,6(дд), 110,5, 107,8, 105,0 (дд), 37,0, 20,4.

Приклад 251

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-(3-метоксифеніл)-4-метилбензамід (сполука 351)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 3-метоксифеніламін (0,5ммоль) і сполуку 439 (0,5ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 165,0, 160,2, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 141,8, 139,9, 139,1, 135,4, 133,8, 132,3, 131,8, 129,7, 129,0, 128,5, 127,7, 124,6 (дд), 124,1 (дд), 116,2, 112,8, 112,3, П 1,6 (дд), 110,6, 105,9, 105,0 (дд), 55,3, 20,4.

Приклад 252

Метилловий ефір 2-(3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно)бензойної кислоти (сполука 352)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи метилловий ефір 2-амінобензойної кислоти (0,5ммоль) і сполуку 439 (0,5ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,6, 169,0, 164,9, 159,1 (дд), 155,5 (дд), 147,8, 142,4, 141,7, 139,6, 135,2, 134,8, 133,6, 132,3, 131,9, 130,9, 129,3, 129,1, 129,0, 124,4 (дд), 124,2 (дд), 122,7, 120,4, 116,3, 115,2, 113,0, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 52,4, 20,6.

Приклад 253

Метилловий ефір 3-(3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-

метилбензоїламіно)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 353)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи метилловий ефір 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти (1,0ммоль) і сполуку 439 (0,5ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,2, 163,9, 162,4, 158,8 (дд), 155,7 (дд), 149,6, 143,7, 141,4, 139,8, 133,8, 133,7, 133,3, 131,9, 130,6, 128,7, 127,5, 126,5 (дд), 126,0, 124,1 (дд), 121,9, 114,8, 112,0 (дд), 111,9, 105,0 (дд), 52,1, 19,7.

Приклад 254

4-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}тіофен-3-карбоновая кислота (сполука 354)

До суспензії сполуки 349 (75мг, 0,14ммоль) в метанолі (5мл) додавали воду (0,5мл) потім гідроксид літію (17мг, 0,7ммоль). Далі суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш підкисляли (рН 5) повільним додаванням HCl (1н), і потім виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,3, 165,6, 162,6, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,6, 140,7, 139,9, 135,8, 133,9, 133,8, 131,8, 131,0, 128,2, 127,0, 126,5 (дд), 126,0, 124,0 (дд), 122,6, 114,8, 112,1, 112,0 (дд), 111,9, 110,8, 105,0 (дд), 19,6.

Приклад 255

2-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензойна кислота (сполука 355)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 354, використовуючи сполуку 352 (0,5ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,3, 169,9, 163,7, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,6, 140,8, 140,6, 140,0, 134,0, 133,9, 133,8, 131,9, 131,7, 131,1, 128,5, 127,2, 126,6 (дд), 125,9, 124,0 (дд), 122,9, 119,9, 117,0, 114,9, 112,0 (дд), 111,9, 105,0 (дд), 19,6.

Одержання 136

2-{3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно}бензоїлхлорид (сполука 536)

До суспензії сполуки 355 (68мг, 0,13ммоль) в толуолі (2мл) додавали тіонілхлорид (19мкл, 0,26ммоль) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад 256

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-N-[2-(2-гідроксіетилкарбамоїл)феніл]-4-метилбензамід (сполука 356)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 120, використовуючи 2-аміноетанол (0,26ммоль) і сполуку 536 (0,13ммоль). Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,8, 169,9, 164,8, 159,0 (дд), 155,4 (дд), 147,9, 142,2, 139,8, 139,5, 135,2, 133,6, 132,8, 132,2, 131,9, 129,1, 128,9, 126,7, 124,5 (м), 124,1 (м), 123,0, 121,5, 120,2, 116,4, 113,0, 111,6 (дд), 104,9 (дд), 61,8, 42,5, 20,5.

Приклад 257

(2-Гідроксіетил)амід 3-{3-[2-[хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїламіно]тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 357)

До розчину сполуки 353 (124мг, 0,23ммоль) в ацетонітрилі (2,0мл) і 2-аміноетанолу (0,50мл) додавали K₂CO₃ (50мг, 0,36ммоль) і перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували і концентрували на силкагелі у вакуумі. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішами MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 193,8, 163,5, 161,5, 158,2 (дд), 155,2 (дд), 149,0, 141,8, 140,5, 139,3, 133,2, 133,2, 131,3, 130,5, 128,5, 127,8, 127,1, 125,9 (дд), 125,6, 123,6 (дд), 121,1, 114,3, 113,3, 111,4 (дд), 111,4, 104,5 (дд), 58,8, 41,3, 19,2.

Одержання 137

3-(2-Хлор-4-нітробензоїл)-4-метилбензонітрил (сполука 537)

У суху колбу завантажували 3-йод-4-метилбензонітрил (5,15г, 21,2ммоль) і піддавали упарюванню, і потім заповнювали аргонном, і цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (15мл), і розчин охолоджували до -35°C; потім повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (10,6мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 21ммоль) протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру нижче -35°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -35°C протягом 30 хвилин. По краплях додавали ТГФ розчин ZnCl₂ (3,61г, 26,5ммоль, 1,0М) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин; потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (4,9г, 22,3ммоль) і Cu(OAc)₂ (85мг, 0,42ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода, потім струшували і розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) 1:6 потім 1:4 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 138

3-(4-Аміно-2-хлорбензоїл)-4-метилбензонітрил (сполука 538)

Суміш сполуки 537 (1,05г, 3,49ммоль) і хлорид дигідрат олова (3,31г, 17,46ммоль) в абсолютному

етанолі (20мл) кип'ятили із зворотним холодильником. Через 90 хвилин розчин охолоджували до кімнатної температури і потім виливали в суміш лід/водний NaOH(7Н)/EtOAc. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc, потім DCM. Органічні фази об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/петролейний ефір 1:2 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 139

3-[2-Хлор-4-4-фтор-2-метилфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензонітрил (сполука 539)

У посудину з кришкою (8мл), що загвинчується, завантажували сполуку 538 (100мг, 0,37ммоль) в 1,4-діоксані (2мл), 2-бром-5-фтортолуол (55мкл, 0,44ммоль), Cs₂CO₃ (169мг, 0,52ммоль), Pd₂(dba)₃ (9мг, 0,009ммоль), і гас-BINAP (9мг, 0,014ммоль). Трубку закривали гумовим ковпачком, продували аргонном протягом 5 хвилин, і потім перемішували при 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім виливали в суміш води і EtOAc. Водну фазу екстрагували ще два рази EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи EtOAc/петролейний ефір 1:3 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світлого коричневого масла.

Приклад 258

[2-Хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 358)

У посудину з кришкою, що загвинчується, з магнітною мішалкою завантажували сполуку 539 (100мг, 0,26ммоль), TBAF-H₂O (41мг, 0,13ммоль) і TMSN₃ (105мкл, 0,80ммоль) і ТГФ (0,3мл), і одержану суміш нагрівали при інтенсивному перемішуванні при 85°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім виливали в суміш HCl (1н) і EtOAc. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи DCM/MeOH/CH₃COOH 100:2,5:0,25 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 193,9, 159,5 (д), 154,8, 151,1, 140,7, 139,4, 136,2 (д), 134,4, 134,3, 132,1, 128,5, 127,1 (д), 126,4, 124,7, 121,8, 117,4 (д), 114,1, 113,5 (д), 111,1, 19,5, 17,6.

Одержання 140

(5-Бром-2-метилфеніл)-(2-хлор-4-нітрофеніл)метанон (сполука 540)

У суху колбу завантажували 4-бром-2-йод-1-метилбензол (6,85г, 23,1ммоль) і колбу упарювали, і потім заповнювали аргонном, і цей процес повторювали двічі. Додавали безводний ТГФ (20мл), і розчин охолоджували до -35°C; потім повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (11,5мл, 2,0М в діетиловому ефірі, 23ммоль) протягом 40 хвилин,

підтримуючи температуру нижче -35°C . Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -35°C протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин ZnCl_2 в ТГФ (3,93г, 28,9ммоль, 0,7М) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин; потім додавали 2-хлор-4-нітробензоїлхлорид (5,33г, 24,2ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (92мг, 0,46ммоль), і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода, потім струшували і розділяли. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували, і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc /петролейний ефір 1:14 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

Одержання 141

(4-Аміно-2-хлорфеніл)-(5-бром-2-метилфеніл)метанон (сполука 541)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 538, використовуючи сполуку 540 (5,64ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 142

(5-Бром-2-метилфеніл)-[2-хлор-4-(2-нітрофеніламіно)феніл]метанон (сполука 542)

До розчину сполуки 541 (1,42г, 4,37ммоль) і 1-фтор-2-нітробензолу (0,42мл, 4,0ммоль) в ДМСО (10мл) повільно додавали трет-бутоксид калію (992мг, 8,84ммоль) при перемішуванні. Через 20 годин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії, елюючи EtOAc /петролейний ефір 1:8 з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Одержання 143

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(5-бром-2-метилфеніл)метанон (сполука 543)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 538, використовуючи сполуку 542 (2,36ммоль) як нітросполуку. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 144

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(2-метил-5-триметилсиланілетинілфеніл)метанон (сполука 544)

У посудину з кришкою (8мл), що загвинчується, завантажували безводний дегазований триетиламін (3,0мл) і магнітну мішалку в атмосфері аргону. У посудину додавали сполуку 543 (200мг, 0,48ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,0мг, 0,01ммоль), трифенілфосфін (13мг, 0,048ммоль), CuI (2мг) і етинілтриметилсилан (66мкл, 0,48ммоль), і реакційну суміш нагрівали при інтенсивному перемішуванні

при 90°C протягом 20 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через Decalite і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc /петролейний ефір (40-60) (об.:об.=5:95-30:70) як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

Приклад 259

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(5-етиніл-2-метилфеніл)метанон (сполука 359)

Суміш сполуки 544 (59мг, 0,14ммоль) і K_2CO_3 (28мг, 0,20ммоль) в метанолі (1,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc /вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки без якого-небудь додаткового очищення.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 149,9, 142,9, 139,8, 138,5, 135,5, 133,9, 132,6, 131,3, 127,8, 127,4, 127,0, 125,1, 119,3, 119,2, 116,4, 115,4, 111,8, 83,0, 20,3.

Приклад 260

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(2-метил-5-{1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етил]-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл}феніл)метанон (сполука 360)

У посудину з кришкою, що загвинчується, з магнітною мішалкою додавали сполуку 359 (25мг, 0,07ммоль), 2-(2-азидоетокси)тетрагідропіран (25мг, 0,14ммоль) і EtOH (0,5мл), потім $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,3мг) і водний розчин натрій-1-аскорбат (200мкл, 0,2ммоль, 1М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім при 40°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували на силікагелі, і очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом використовуючи EtOAc /петролейний ефір (40-60) (об.:об.=50:50-100:0) як елюент з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 196,1, 149,9, 147,0, 142,9, 140,2, 137,4, 135,5, 134,1, 131,7, 128,1, 127,7, 127,6, 127,0, 126,3, 125,2, 120,8, 119,1, 116,4, 115,4, 111,8, 99,1, 65,7, 62,4, 50,5, 30,4, 25,2, 20,1, 19,4.

Приклад 261

[4-(2-Амінофеніламіно)-2-хлорфеніл]-(5-[1-(2-гідроксietил)-1H-[1,2,3]-триазол-4-іл]-2-метилфеніл)метанон (сполука 361)

Розчин сполуки 360 (20мг, 0,038ммоль) і толуол-4-сульфонову кислоту (11мг, 0,057ммоль) в MeOH (0,3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в суміш водного NaOH (2н) і EtOAc . Водну фазу промивали ще раз EtOAc . Органічні фази об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc /петролейний ефір (40-60) (об.:об.=40:60-20:80) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6) δ 194,7, 151,0, 145,3, 143,3, 140,4, 135,4, 134,0, 131,4, 128,3, 126,7,

126,5, 126,1, 124,7, 124,6, 124,4, 121,8, 116,8, 115,8, 114,3, 111,3, 59,7, 52,3, 19,3.

Одержання 145

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(2-метил-5-триметилсиланілетинілфеніл)метанон (сполука 545)

У посудину з кришкою (8мл), що загвинчується, поміщали безводний дегазований триетиламін (4,0мл) і магнітну мішалку в атмосфері аргону. У посудину додавали сполуку 495 (100мг, 0,21ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,8мг), трифенілфосфін (5,4мг, 0,02ммоль), CuI (1мг) і етинілтриметилсилан (29мкл, 0,21ммоль), і реакційну суміш нагрівали при інтенсивному перемішуванні при 90°C протягом 20 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через Decalite і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=0:100-10:90) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

Приклад 262

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-(5-етиніл-2-метилфеніл)метанон (сполука 362)

Суміш сполуки 545 (36мг, 0,08ммоль) і K_2CO_3 (17мг, 0,13ммоль) в метанолі (3,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=0:100-20:80) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,4, 159,2 (дд), 155,5 (дд), 147,8, 139,3, 138,8, 135,2, 134,2, 133,5, 132,9, 131,5, 129,2, 124,3 (дд), 119,4, 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 82,9, 20,4.

Приклад 263

Гідразид 3-[2-хлор-4-(4-фторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 363)

Суміш сполуки 451 (100мг, 0,25ммоль) і гідрозингідрат (0,12мл, 2,5ммоль) в метанолі (5мл) перемішували при кипінні із зворотним холодильником, протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували на силікагелі у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи MeOH/DCM 2:98 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 167,8, 159,7 (д), 149,2, 141,9, 139,9, 135,7 (д), 135,4, 133,9, 131,7, 129,9, 128,9, 127,7, 127,5, 124,3 (д), 116,5 (д), 115,6, 112,3, 20,4.

Приклад 264

Гідразид 3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензойної кислоти (сполука 364)

Суміш сполуки 423 (1,00г, 2,4ммоль) і гідрозингідрат (1,17мл, 24ммоль) в метанолі (40мл) перемішували, нагріваючи із зворотним холодильником, протягом 48 годин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагу-

вали EtOAc. Органічні фази об'єднували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи MeOH/DCM (об.:об.=5:95-10:90) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 195,5, 167,8, 159,3 (дд), 155,7 (дд), 148,3, 142,0, 139,7, 135,3, 133,7, 131,8, 129,9, 129,0, 128,6, 127,7, 124,6 (дд), 124,2 (дд), 116,1, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 20,4.

Приклад 265

1-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензоїл}-4-етил-3-тіосемікарбазид (сполука 365)

У посудину з кришкою (8мл), що загвинчується, поміщали ізотіоціанатоетан (69мкл, 0,79ммоль), сполуку 364 (300мг, 0,72ммоль), метанол (6мл) і магнітну мішалку. Реакційну суміш нагрівали при перемішуванні при 95°C протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через Decalite і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи ТГФ/петролейний ефір 2:3 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 194,6, 181,3, 165,0, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 149,5, 140,3, 139,4, 133,8, 133,8, 130,9, 129,9, 129,7, 127,7, 126,6 (дд), 126,2, 124,1 (дд), 114,8, 112,0 (дд), 111,7, 105,0 (дд), 38,4, 19,6, 14,4.

Приклад 266

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(5-етиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 366)

Суміш сполуки 365 (122мг, 0,24ммоль) і POCl_3 (29мкл, 0,32ммоль) в 1,4-діоксані (1,0мл) перемішували при 95°C протягом 20 годин. Реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/насичений водний NaHCO_3 . Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=20:80-50:50) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердого речовини.

^{13}C NMR (DMCO-d_6) δ 194,4, 168,3, 158,8 (дд), 155,8 (дд), 154,7, 149,5, 139,9, 137,9, 133,8, 133,7, 131,9, 128,4, 126,5 (дд), 126,2, 125,7, 124,1 (дд), 114,8, 112,0 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 39,6, 19,5, 14,1.

Одержання 146

3-[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоїл]-4-метилбензонітрил (сполука 546)

У колбу завантажували сполуку 538 (500мг, 1,85ммоль) в толуолі (10мл), 1-бром-2,4-дифторбензол (0,25мл, 2,22ммоль), Cs_2CO_3 (841мг, 2,59ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8мг, 0,04ммоль), і 4,5-біс-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-9Н-ксантен (32мг, 0,056ммоль). Колбу продували аргонном протягом 5 хвилин, закривали і потім повільно нагрівали до 120°C. Реакційну посудину перемішували при 120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім фільтрували через Decalite. Концентрування у вакуумі давало неочищений

продукт. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=15:85-33:67) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої піни.

Приклад 267

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[2-метил-5-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]метанон (сполука 367)

Реакцію проводили подібно тому, як описано для одержання сполуки 358, використовуючи сполуку 546 (0,84ммоль) як нітрил. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,2, 171,9, 158,9 (дд), 155,8 (дд), 149,7, 140,3, 139,7, 134,0, 133,9, 132,2, 128,7, 126,6, 126,0, 124,0 (дд), 121,7, 114,8, 112,0 (дд), 111,8, 105,0 (дд), 19,6.

Приклад 268

Етиловий ефір 3-{3-[2-хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)бензоіл]-4-метилфеніл}-3-оксопропіонової кислоти (сполука 368)

Розчин етоксикарбонілацетату калію (136мг, 0,80ммоль) в EtOAc (1,25мл) охолоджували до 0°C в льодяній бані. До розчину додавали триетиламін (279мкл, 2,0ммоль) і безводний хлорид магнію (91мг, 0,96ммоль), і суміш перемішували при 35°C протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали розчин сполуки 439 (230мг, 0,57ммоль) в EtOAc (1мл). Температуру підвищували до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали водний HCl (1,5мл, 12%). Водну фазу розділяли і промивали EtOAc (10мл). Органічні фази об'єднували, промивали водним HCl (5мл, 12%), водним NaHCO₃ (5мл, 50%), водою (5мл) і сольовим розчином (5мл) і потім сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи DCM/петролейний ефір 2:3, потім діетиловий ефір/петролейний ефір 1:2 як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,2, 191,6, 167,3, 159,3 (дд), 155,6 (дд), 148,2, 144,2, 139,9, 135,4, 133,7,

133,6, 131,9, 130,5, 129,2, 128,7, 124,6 (д), 124,2 (дд), 116,2, 112,9, 111,7 (дд), 105,0 (т), 61,5, 46,0, 20,7, 14,1.

Приклад 269

[2-Хлор-4-(2,4-дифторфеніламіно)феніл]-[5-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл]метанон (сполука 369)

До суспензії сполуки 115 (400мг, 0,90ммоль) в DCM (4,0мл) додавали тіонілхлорид (229мкл, 3,15ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали охолоджений водний EtOAc. Органічну фазу розділяли, промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, використовуючи EtOAc/петролейний ефір (40-60) (об.:об.=5:95-40:60) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 195,6, 164,0, 159,2 (дд), 155,5 (дд), 147,9, 141,4, 139,5, 135,3, 133,7, 131,5, 130,2, 129,1, 128,9, 125,2, 124,3 (м), 116,2, 112,8, 111,6 (дд), 105,0 (дд), 67,7, 54,9, 20,5.

Приклад 270

3-{2-Хлор-4-[2-(3-етилуреїдо)феніламіно]бензоіл]-N-(2-гідроксіетил)-4-метилбензамід (сполука 370)

До розчину сполуки 112 (100мг, 0,24ммоль) в безводному піридині (1мл) додавали етилізоціанат (28мкл, 0,35ммоль) при перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш виливали в суміш EtOAc/вода. Водну фазу ще раз екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з безперервним градієнтом, елюючи EtOAc/MeOH (об.:об.=100:0-98:2), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 194,6, 165,3, 155,0, 151,1, 139,6, 139,3, 136,3, 133,9, 133,8, 131,7, 130,8, 128,8, 128,1, 127,1, 126,2, 126,1, 125,3, 121,8, 120,2, 114,7, 111,4, 59,6, 42,1, 33,8, 19,5, 15,2.