

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2489**
(22) Přihlášeno: **12.01.2000**
(30) Právo přednosti: **13.01.1999 US 1999/115877**
25.02.1999 US 1999/257266
22.10.1999 US 1999/425228
(40) Zveřejněno: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)
(47) Uděleno: **19.03.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **30.04.2008**
(Věstník č. 18/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/000648**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/042012**

(11) Číslo dokumentu:

299 125

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/78 (2006.01)
C07D 211/72 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
C07C 275/20 (2006.01)
C07C 275/22 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 99/20617; US 5447987; US 4973675; WO 95/33458; WO 98/52558; WO 98/52559.

(73) Majitel patentu:

BAYER CORPORATION, Pittsburgh, PA, US

(72) Původce:

Riedl Bernd, Wuppertal, DE
Dumas Jacques, Orange, CT, US
Khire Uday, Hamden, CT, US
Lowinger Timothy B., Hyogo, JP
Scott William J., Guilford, CT, US
Smith Roger A., Madison, CT, US
Wood Jill E., Hamden, CT, US
Monahan Mary-Katherine, Hamden, CT, US
Natero Reina, Hamden, CT, US
Renick Joel, Milford, CT, US
Sibley Robert N., North Haven, CT, US

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

Difenylové močoviny substituované omega-karboxyarylovou skupinou jako inhibitory rafkinázy, jejich použití a farmaceutické kompozice s jejich obsahem

(57) Anotace:

Řešení popisuje difenylové močoviny substituované ω-karboxyarylovou skupinou vybrané ze skupiny 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočovín, 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovín a 2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočovín, jejich použití při ošetření onemocnění souvisejících s rafkinázou a farmaceutické přípravky pro použití při této terapii, zejména karcinomu, myeloidní leukemie nebo vilózního adenomu tlustého střeva.

CZ 299125 B6

Difenylové močoviny substituované ω -karboxyarylovou skupinou jako inhibitory rafkinázy, jejich použití a farmaceutické kompozice s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Tento vynález popisuje použití arylmočoviny při ošetření onemocnění souvisejících s raf a použití farmaceutických přípravků pro ošetření tohoto onemocnění souvisejících s raf a použití farmaceutických přípravků pro ošetření tohoto onemocnění.

10

Dosavadní stav techniky

Na vzniku a progresi pevných karcinomů u lidských subjektů se nejvíce podílí onkogen p21^{ras} a je mutován ve 30 % všech lidských karcinomů (Bolton *et al.*, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1994 29, 165-174; Bos. *Cancer Res.* 1989, 49, 4682-4689). Ve své normální nezmutované formě je ras protein skoro ve všech tkáních klíčový prvek kaskády signální transdukce regulované receptory růstového faktoru (Avruch *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279-283). Biochemicky je ras guaninový nukleotid vázající protein a cyklizace mezi GTP-vázanou aktivovanou formou a GDP-vázanou klidovou formou je přesně regulována aktivitou endogenní GTPasy ras a dalšími regulačními proteiny. V mutantech ras u rakovinových buněk je aktivita endogenní GTPasy malá, a proto protein předá konstitutivní růstové signály downstreamovým efektorům, např. enzymu rafkináze, což vede k rakovinovému růstu buněk, které přenášejí tyto mutanty (Magnuson *et al.*, *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247-253). Bylo zjištěno, že inhibice účinku aktivní ras inhibicí signalizační dráhy rafkinázy aplikováním deaktivovaných protilátek vůči rafkináze nebo koexpresí dominantní negativní rafkinázy nebo dominantní negativní MEK, substrát rafkinázy, vede k reverzi transformovaných buněk na normální růstový fenotyp (viz: Daum *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 1994, 19, 474-480; Fridman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 30105-30108. Kolch *et al.* (*Nature* 1991, 349, 426-28) dále naznačuje, že inhibice exprese raf pomocí antimediatorové RNA blokuje proliferaci buněk v onkogenech přidružených k membránám. Podobným způsobem byla inhibice rafkinázy (antimediatorovými oligodeoxynukleotidy) korelována *in vitro* a *in vivo* s inhibicí růstu různých lidských nádorových typů (Monia *et al.*, *Nat. Med.*, 1996, 2, 668-675).

35 Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje sloučeniny, které jsou inhibitory enzymu rafkináza. Poněvadž enzym je downstreamový efektor p21^{ras}, jsou inhibitory účinné ve farmaceutických přípravcích pro použití u lidských nebo veterinárních subjektů, kde je indikována inhibice dráhy rafkinázy, např. při ošetření nádorů a/nebo rakovinového růstu buněk souvisejících s rafkinázou. Zejména účinné jsou sloučeniny při ošetření lidských nebo zvířecích karcinomů, např. myších karcinomů, poněvadž progresi těchto karcinomů je závislá na kaskádě signální transdukce ras proteinu, a proto je náchylná k ošetření přerušením kaskády, tj. inhibicí rafkinázy. Tudíž sloučeniny vynálezu jsou účinné při ošetření pevných nádorů, např. karcinomů (např. karcinomu plic, slinivky, štítné žlázy, močového měchýře nebo tlustého střeva), myeloidních onemocnění (např. myeloidní leukémie) nebo adenomu (např. vilózního adenomu tlustého střeva).

Proto předložený vynález poskytuje sloučeniny obecně označované jako arylmočoviny, zahrnující jak aryllová, tak i heteroarylová analoga, která inhibují dráhu rafkinázy. Vynález tedy poskytuje sloučeniny, které inhibují enzym rafkinázu a rovněž sloučeniny, kompozice i způsoby léčení rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinázou, přičemž sloučeninou podle vynálezu je její přijatelná sůl.

50

Sloučenina podle vynálezu je vybraná ze skupiny sestávající z 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl-močoviny:

N-4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina a

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močovina;

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovina:

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyltio)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močovina a

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močovina;

2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočovina:

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močovina,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Předložený vynález také popisuje farmaceuticky přijatelné soli vzorce I.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známy odborné veřejnosti a zahrnují bazické soli anorganických a organických kyselin, zahrnujících např. chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, orthofosforečnou, methansulfonovou, trifluormethansulfonovou, benzensulfonovou, *p*-toluensulfonovou, 1-naftalensulfonovou, 2-naftalensulfonovou, octovou, trifluorocetovou, jablečnou, vinnou, citronovou, mléčnou, oxalovou, sukcinovou, fumarovou, maleinovou, benzoovou, salicylovou, fenyloctovou a fenyglykolovou kyselinu. Navíc, farmaceuticky přijatelné soli zahrnují kyselé soli anorganických bází, soli obsahující kationty alkalických kovů (např. Li⁺, Na⁺ nebo K⁺), kationty kovů alkalických zemin (např. Mg²⁺, Ca²⁺ nebo Ba²⁺), amonný kationt, jakož i kyselé soli organických bází zahrnující alifatickou a aromatickou skupinu substituovanou amo-

niakem a kvartérní amonné kationty, např. vznikající protonací nebo peralkylací triethylaminu, *N,N*-diethylaminu, *N,N*-dicyklohexylaminu, lysinu, pyridinu, *N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP), 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu (DABCO), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu (DBN) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enu (DBU).

5

Mnoho sloučenin vzorce má asymetrické atomy uhlíku a může proto existovat v racemických a opticky aktivních formách. Způsoby separace enantiomerních a diastereomerních směsí jsou dobře známy z běžné techniky. Předložený vynález zahrnuje jakoukoliv izolovanou racemickou nebo opticky aktivní formu sloučenin popsanych v přihlášce, které mají inhibiční aktivitu proti rafinaze.

10

Obecné způsoby přípravy

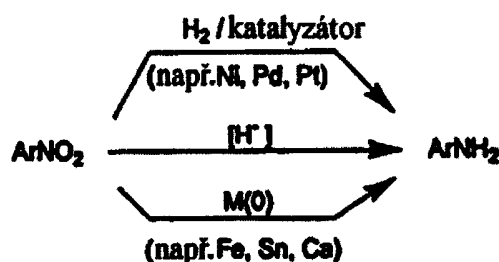
15

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny známými chemickými reakcemi a postupy, některé z výchozích látek, které jsou komerčně dostupné. Nicméně následující obecné způsoby přípravy jsou uvedeny níže a mají sloužit jako návod odborné veřejnosti při syntetizování těchto sloučenin. Způsoby přípravy jsou uvedeny s detailnějšími příklady popsány v experimentální části.

20

Substituované aniliny mohou být připraveny standardními způsoby (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)). Podle schématu I jsou arylaminy obecně syntetizovány redukcí nitroarylů katalyzátory (kovy), např. Ni, Pd nebo Pt a H₂, nebo agens transferujícími hydrid, např. formát, cyklohexadien nebo hydridoboritan (Rylander. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: London, UK (1985)). Nitroaryly mohou být také přímo redukovány silným hydridovým zdrojem, např. LiAlH₄ (Seyden-Penne. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: New York (1991)) nebo kovy s nulovým nábojem, např. Fe, Sn, nebo Ca, obvykle v kyselém médiu. Existuje mnoho způsobů syntézy nitroarylů (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)).

30



35

Schéma I. Redukce nitroarylů na arylaminy

Nitroaryly jsou běžně připraveny elektrofilní aromatickou nitrací pomocí HNO₃ nebo alternativně zdrojem NO₂⁺. Nitroaryly mohou být dále před redukcí zpracovávány. Tím nitroaryly substituované

40



silnou odstupující skupinou (např. F, Cl, Br, atd.) mohou podléhat substitučním reakcím při reakci s nukleofily, např. thiolátem (znázorněné na příkladech ve schéma II) nebo fenoxidem. Nitroaryly mohou také podléhat kopulačním reakcím Ullmanova typu (Schéma II).

45

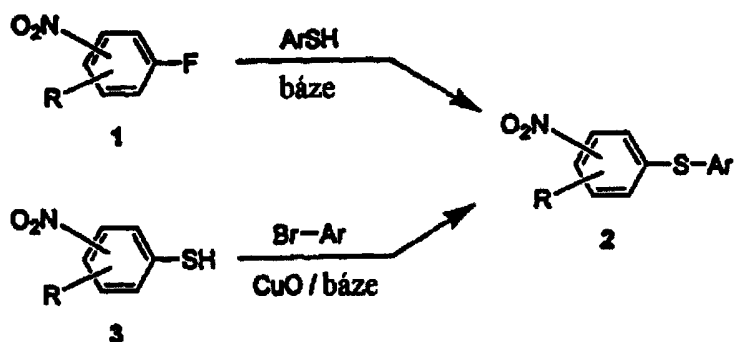
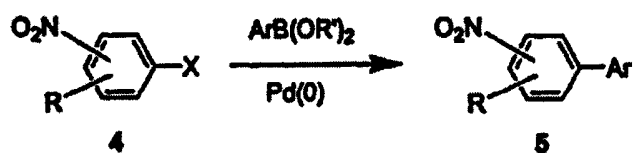


Schéma II: Vybraná nukleofilní aromatická substituce nitroaryly

- 5 Nitroaryly mohou také podléhat křížovým kopulačním reakcím zprostředkovaným kovem v tran-
 zitním stavu. Například nitroarylové elektrofilu, např. nitroarylbromidy, jodidy nebo trifláty, pod-
 10 léhají křížovým kopulačním reakcím s arylovými nukleofily zprostředkovaným palladiem, např.
 arylborité kyseliny (Suzukiho reakce, znázorněná níže), arylcíny (Stilleho reakce) nebo arylzinky
 (Negishiho reakce) k získání biarylů (5).



- 15 Bud' nitroaryly anebo aniliny mohou být konvertovány na odpovídající arensulfonylchloridy (7)
 reakcí s chlorsulfonovou kyselinou. Reakce sulfonylchloridu se zdrojem fluoridu, např. KF ,
 poskytne sulfonylfluorid (8). Reakcí sulfonylchloridu 8 s trimethylsilyltrifluormethanem za pří-
 20 tomnosti zdroje fluoridu, např. tris(dimethylamino)sulfonium-difluortrimethylsilikonát (TASF),
 vznikne odpovídající trifluormethylsulfon (9). Jiným způsobem může být sulfonylchlorid 7 redu-
 kován na arenthiol (10) např. amalgamem zinku. Reakce thiolu 10 s CHClF_2 za přítomnosti báze
 poskytne difluormethylmerkaptan (11), který může být oxidován na sulfon (12) jakýmkoliv
 různými oxidanty, včetně směsi CrO_3 a anhydridu kyseliny octové (Sedova *et al.*, *Zh. Org. Khim.*
 1970, 6, (568)).

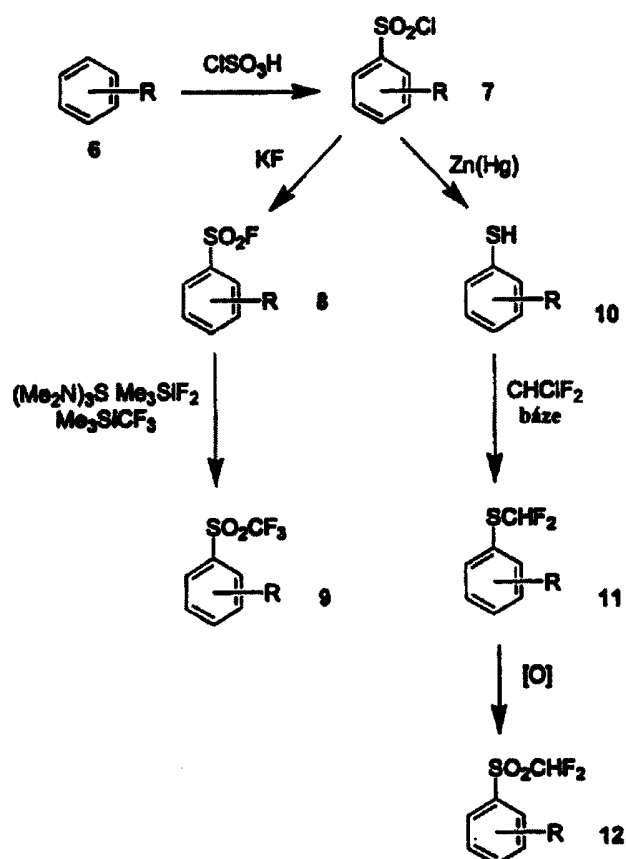
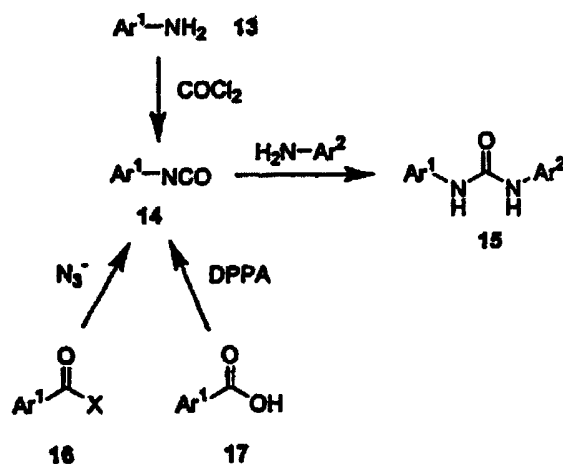


Schéma 3: Vybrané způsoby syntézy fluorovaných arylsulfonů

5

Podle schématu IV zahrnuje nesymetrická příprava močoviny reakci arylizokyanátu (14) s arylaminem (13). Heteroarylizokyanát může být syntetizován z heteroarylaminu reakcí s fosgenem nebo s ekvivalentem fosgenu, např. trichlormethylchlorformiát (difosgen), bis(trichlormethyl)-uhličitan (trifosgen) nebo *N,N'*-karbonyldiimidazol (CDI). Izokyanát může být také odvozen od derivátu heterocyklické karboxylové kyseliny, např. esteru, od halogenidu kyseliny nebo od anhydridu Curtiovým přesmykem. Tím reakce derivátu kyseliny 16 se zdrojem azidu a následným přesmykem poskytne izokyanát. Odpovídající karboxylová kyselina (17) může být podrobená Curtiovým přesmykům použitím difenylfosforylazidu (DPPA) nebo podobných činidel.

10



15

Schéma IV: Vybrané způsoby přípravy nesymetrické močoviny

Při konečném kroku mohou být močoviny dále zpracovávány způsoby známými odborné veřejnosti.

- 5 Vynález také zahrnuje farmaceutické přípravky zahrnující sloučeninu vzorce I a fyziologicky přijatelný nosič.

10 Sloučeniny mohou být aplikovány perorálně, místně, parenterálně, inhalací nebo sprejem nebo rektálně v dávkových jednotkách preparátu. Termín „aplikace injekcí“ zahrnuje intravenózní, intramuskulární, subkutánní a parenterální injekce, jakož i použití infúzních technik. Jedna nebo více sloučenin může být dohromady s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči, a pokud je požadováno, tak i s dalšími aktivními složkami.

15 Přípravky určené pro perorální použití mohou být připraveny podle jakýchkoliv vhodných způsobů zpracování farmaceutických přípravků. Takové přípravky mohou obsahovat jeden nebo více agens vybraných ze skupiny sestávající se z ředících roztoků, sladidel, ochucovadel, barvicích látek a konzervačních látek k získání lehce stravitelných přípravků. Tablety obsahují aktivní složku v příměsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými excipienty, které jsou vhodné pro přípravu tablet. Tyto excipienty mohou být např. inertní ředící roztoky, např. uhličitán vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný; granulující agens a látky zajišťující rozpad tablety, např. kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; a pojiva, např. stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo talek. Tablety mohou být nepovlečeny nebo povlečeny známými technikami k zpoždění dezintegrace a adsorpce v gastrointestinálním traktu a tím prodloužení účinku. Například mohou být použity zpomalující látky, např. glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát. Tyto sloučeniny mohou také být připraveny v tuhé, rychle se uvolňující formě.

25 Přípravky pro perorální použití mohou být tuhé želatinové kapsule, kde aktivní složka je přimíchána s inertním pevným ředícím roztokem, např. uhličitánem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem nebo mohou být měkké želatinové kapsule, kde aktivní složka je přimíchána s vodou nebo olejovým médiem, např. podzemnicový olej, minerální olej nebo olivový olej.

30 Mohou být také používány vodné suspenze obsahující aktivní složky v příměsi s excipienty vhodnými pro přípravu vodných suspenzí. Takové excipienty jsou suspendační prostředky, např. karboxymethylcelulóza sodná, methylcelulóza, hydroxypropyl-methylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragant a arabská klovatina; dispergátory nebo detergenty mohou být přírodní fosfatidy, např. lecithin nebo kondenzační produkty nebo alkenoxid s mastnými kyselinami, např. polyoxyethylenstearát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy o dlouhém řetězci, např. heptadekaethylenoxycetanol, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, např. polyoxyethylen-sorbitolmonooleát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, např. polyethylensorbitanmonooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jeden nebo více konzervačních látek, např. ethyl nebo *n*-propyl-(*p*-hydroxybenzoát), jeden nebo více barvicích látek, jeden nebo více chuťových přísad a jeden nebo více sladidel, takových jako sacharóza nebo sacharin.

45 Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu vodné suspenze přidáním vody poskytují aktivní složku v příměsi s dispergátorem nebo detergentem, suspendačním prostředkem a jedním nebo více konzervačními látkami. Vhodné dispergátory nebo detergenty a suspendační prostředky jsou znázorněny na výše uvedených příkladech. Mohou být také přítomny další excipienty, např. sladidla, chuťové přísady a barvicí látky.

50 Sloučeniny mohou být také ve formě bezvodých tekutých přípravků, např. olejovité suspenze, které mohou být připraveny suspendováním aktivních složek v rostlinném oleji, např. podzemnicovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo arašídovém oleji nebo v minerálním oleji, např. parafinový olej. Olejovité suspenze mohou obsahovat zahušťovadla, např. včelí vosk, tvrdý

parafin nebo cetylalkohol. Sladidla, např. uvedena výše, a chuťové přísady mohou být přidány k dosažení lehce stravitelných perorálních přípravků. Tyto přípravky mohou být chráněny přidáním antioxidačního prostředku, např. kyselina askorbová.

- 5 Farmaceutické přípravky vynálezu mohou být také ve formě emulzí typu olej ve vodě. Olejová fáze může být rostlinný olej, např. olivový olej nebo podzemnicový olej nebo minerální olej, např. parafinový olej nebo jejich směsi. Vhodné emulgátory mohou být přírodní gumovité látky, např. arabská klovatina nebo tragan, přírodní fosfatidy, např. sojové boby, lecithin, a estery nebo parciální estery odvozené od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, např. sorbitan monooleát a kondenzační produkty uvedených parciálních esterů s ethylenoxidem, např. polyoxyethylen-sorbitanmonooleát. Emulze mohou také obsahovat sladidla a chuťové přísady.

- 15 Sirupy a léčebné nápoje mohou být formulovány se sladidly, např. glycerolem, propylenglykolem, sorbitolem nebo sacharózou. Takové formulace mohou obsahovat uklidňující látku, konzervační látku a chuťovou přísadu a barvicí látku.

- 20 Sloučeniny mohou být také aplikovány ve formě čípků pro rektální aplikaci léčiva. Tyto přípravky mohou být připraveny smícháním léčiva s vhodným nedráždivým excipientem, který je pevný za normální teploty, ale tekutý při rektální teplotě, a proto se rozpustí v konečníku nebo vagíně za uvolnění léčiva. Takové látky zahrnují kakaový olej a polyethylenglykoly.

- 25 Pro všechny zde uvedené používané léčebné režimy sloučenin vzorce I bude denní perorální dávka výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní dávka aplikovaná injekcí zahrnující intravenózní, intramuskulární, subkutánní a parenterální injekce a použití infúzních technik bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní dávka pro rektální aplikaci bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní dávka pro místní aplikaci bude výhodně od 0,1 do 200 mg, která bude aplikována jednou až čtyřikrát denně. Denní dávka pro inhalaci bude výhodně od 0,01 do 10 mg/kg celkové tělesné hmotnosti.

- 30 Nicméně odborné veřejnosti bude jasné, že jednotlivé způsoby podání budou záviset na různých faktorech, tzn. na všech, které jsou běžně brány v úvahu, pokud se aplikují terapeutika. Je zřejmé, že specifická hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících aktivitu používané specifické sloučeniny, věku pacienta, tělesné váze pacienta, celkovém zdraví pacienta, pohlaví a životosprávě pacienta, době podání, způsobu podání a míře exkrece, léků používaných v kombinaci a vážnosti stavu probíhající terapie. Nicméně odborné veřejnosti bude dále jasné, že optimální průběh ošetření, tzn. způsob ošetření a denní počet dávek sloučenin vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli podávané po stanovený počet dnů může být zjištěn osobami kvalifikovanými v oboru použitím konvenčních testů ošetření.

- 40 Je zřejmé, že specifická hladina dávky pro jakéhokoliv pacienta bude záviset na různých faktorech, včetně aktivity používané specifické sloučeniny, věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví, stravovacích návycích, době a způsobu aplikace, míře exkrece, kombinace léčiv a dalších podmínkách v průběhu terapie.

- 45 Sloučeniny obrázku I je možné připravit ze známých sloučenin (nebo z výchozích látek, které je možné připravit ze známých sloučenin), např. pomocí obecných způsobů přípravy uvedených výše. Aktivita poskytnuté sloučeniny k inhibování rafkinázy může být běžně stanovena, např. postupy uvedenými níže. Následující příklady jsou zde pouze pro ilustraci a nemají nikterak limitovat předložený vynález.

50

Příklady provedení vynálezu

- 55 Všechny reakce jsou provedeny ve skleněných nádobách, které byly předem vysušeny plamenem nebo v sušárně za přetlaku suchého argonu nebo suchého dusíku. Míchání bylo prováděno mag-

neticky, pokud není uvedeno jinak. S příslušnými kapalnými látkami a roztoky bylo operováno pomocí injekční stříkačky nebo kanylou a zavedeny do reakčních nádob přes gumovou septu. Není-li uvedeno jinak, pak termín „koncentrace za redukováného tlaku“ se vztahuje na použití rotační odparky Buchi při zhruba 15 mmHg. Pokud není uvedeno jinak, výraz „za vysokého vakuu“ se vztahuje k vakuu 0,4 až 1,0 mmHg.

Všechny teploty jsou uvedeny nekorigovaně ve stupních Celsia (°C). Není-li uvedeno jinak, pak všechny podíly a procentní množství jsou uvedeny ve svých hmotnostních podílech a množstvích.

Technicky čistá činidla a rozpouštědla byla používána bez další purifikace. *N*-cyclohexyl-*N'*-(methylpolystyren)karbodiimid byl zakoupen u Calbiochem-Novabiochem Corp. a byly zakoupeny 3-*tert*-butylanilin, 5-*tert*-butyl-2-methoxyanilin, 4-bromo-3-(trifluormethyl)anilin a 4-chlor-3-(trifluormethyl)anilin, 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin, 4-*tert*-butyl-2-nitroanilin, 3-amino-2-naftol, ethyl-4-izokyanatobenzoát, *N*-acetyl-4-chlor-2-methoxy-5-(trifluoromethyl)anilin a 4-chlor-3-(trifluoromethyl)fenylicyzokyanát a používány bez dalšího čištění. Syntéza 3-amino-2-methoxychinolinu (E. Cho *et al.* WO 98/00402; A. Cordi *et al.* EP 542,609; *IBID Bioorg. Med. Chem.*, 3, 1995, 129), 4-3-karbamoylfenoxy-1-nitrobenzenu (K. Ikawa *Yakugaku Zasshi* 79, 1959, 760; *Chem. Abstr.* 53, 1959, 12761b), 3-*tert*-butylfenylicyzokyanátu (O. Rohr *et al.* DE 2,436,108) a 2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanátu (K. Inukai *et al.* JP 42,025,067; *IBID Kogyo Kagaku Zasshi* 70, 1967, 491) byla popsána výše.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla provedena na skleněné destičce pokryté silikagelem značky Whatman®, silikagel o velikosti 60A F-254 o 250 µm tloušťce. Vizualizace byla provedena jednou nebo více z následujících technik: (a) ultrafialovým ozářením, (b) expozicí páram jódu, (c) imerzí patra v 10% roztoku kyseliny molybdatofosforečné v ethanolu a následným zahříváním, (d) imerzí patra v roztoku sulfátu ceritého a následným zahříváním a/nebo (e) imerzí patra v kyselém ethanolovém roztoku 2,4-dinitrofenylhydrazinu a následným zahříváním. Sloupcová chromatografie (zrychlená chromatografie („flash chromatography“)) byla provedena použitím EM Science® silikagelu s 230 až 400 mesh.

Teploty tání byly stanoveny použitím přístroje Thomas-Hoover nebo přístroje Mettler FP 66 automatizovaného pro stanovení teploty tání a tyto teploty tání nejsou korigovány. Spektra z infračervené spektroskopie s Fourierovou transformací byla obdržena ze spektrofotometru Mattson 4020 Galaxy Series. ¹H NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) se standardem buď Me₄Si (δ 0,00) anebo reziduálním protonovaným rozpouštědlem (CHCl₃ δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49). ¹³C NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) s rozpouštědlem (CDCl₃ δ 77,0; MeOD-*d*₃ δ 49,0; DMSO-*d*₆ δ 39,5) jako standardem. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) a hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla obdržena buď jako hmotnostní spektra s ionizací nárazem elektronů (EI) anebo jako hmotnostní spektra s ionizací ostřelováním rychlými atomy (FAB). Hmotnostní spektra s ionizací nárazy elektronů (EI-MS) byla obdržena z hmotnostního spektrometru Hewlett Packard 5989A vybaveného desorpčním chemickým ionizačním čidlem Vacuumetrics pro vnášení vzorků. Iontový zdroj byl udržován při teplotě 250 °C. Ionizační nárazy elektronů byly prováděny s energií elektronu o velikosti 70 eV a jímáčem toku o velikosti 300 µA. Sekundární iontová hmotnostní spektra s ionizací tekutým cesiem (FAB-MS), nejnovější verze hmotnostní spektra ostřelováním rychlými atomy, byla obdržena ze spektrometru Kratos Concept 1-H. Hmotnostní spektra s chemickou ionizací (CI-MS) byla obdržena ze spektrometru Hewlett Packard MS-Engine (5989A) s methanem nebo amoniakem jako plynným činidlem (1 x 10⁻⁴ torru až 2,5 x 10⁻⁴ torru). Čidlo přímé inzerční desorpční chemické ionizace (DCI) (Vacuumetrics, Inc.) bylo rampováno 0 až 1,5 amps v 10 sek a podrženo při 10 amps dokud všechny stopy vzorků nezankly (~ 1 – 2 min). Spektra se snímala od 50-800 amu při 2 sek na snímek. HPLC-elektrosprayová hmotnostní spektra (HPLC ES-MS) byla obdržena použitím přístroje Hewlett-Packard 1100 HPLC vybaveného kvartérní pumpou, měnitelným detektorem

vlnové délky, sloupcem C-18 a hmotnostním spektrem Finnigan LCQ s iontovou pastí a s elektroprayovou ionizací. Spektra byla snímána od 120 až 800 amu použitím měnitelného iontového času podle počtu iontů ve zdroji. Plynová chromatografie – iontově selektivní hmotnostní spektra (GC-MS) byla obdržena pomocí plynového chromatografu Hewlett-Packard 5890 vybaveného
 5 sloupcem HP-1 methylsilikonu (povrchová vrstva 0,33 mM; 25 m x 0,2 mm) a hmotnostně selektivního detektoru Hewlett-Packard 5971 (ionizační energie 70 eV). Elementární analýza byla provedena u Robertson Microlit Labs, Madison NJ.

Všechny sloučeniny zobrazené NMR spektry, LRMS a buď elementární analýzou anebo HRMS
 10 jsou shodné s určenou strukturou.

Seznam zkratk a akronymů

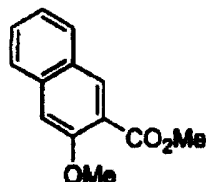
	AcOH	kyselina octová
15	anh	bezvodý
	atm	atmosféra
	BOC	<i>tert</i> -butoxykarbonyl
	CDI	1,1'-karbonyldiimidazol
	conc	koncentrovaný
20	d	den
	dec	degradace
	DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
	DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
25	DMSO	dimethylsulfoxid
	DPPA	difenylfosforylazid
	EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
	EtOAc	ethylacetát
	EtOH	ethanol (100%)
30	Et ₂ O	diethylether
	Et ₃ N	triethylamin
	h	hodina
	HOBT	1-hydroxybenzotriazol
	<i>m</i> -CPBA	3-chlorperoxybenzoová kyselina
35	MeOH	methanol
	pet. ether	petrolether (rozmezí varu 30 až 60 °C)
	THF	tetrahydrofuran
	TFA	trifluoroctová kyselina
40	Tf	trifluormethansulfonyl

A. Obecné způsoby syntézy substituovaných anilinů

A1. Obecný způsob přípravy arylaminu zahrnující vznik etheru, saponifikaci esteru, Curtiův přesmyk a odstranění chránicí skupiny z karbamátu.

5

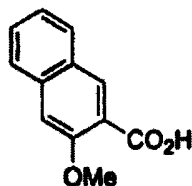
Syntéza 2-amino-3-methoxynaftalenu



10 Krok 1. Methyl-3-methoxy-2-naftoát

Kašovitá směs methyl-3-hydroxy-2-naftoátu (10,1 g, 50,1 mmol) a K_2CO_3 (7,96 g, 57,6 mmol) v DMF (200 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 min, pak se nechá reagovat s jodmethanem (3,43 ml, 55,1 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak se nechá reagovat s vodou (200 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší ($MgSO_4$), koncentrují za sníženého tlaku (přibližně 0,5 mmHg přes noc), čímž se získá methyl-3-methoxy-2-naftoát jako jantarový olej (10,30 g): 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (app t, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (app t, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

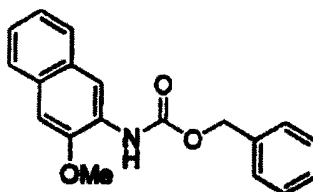
20



Krok 2. 3-Methoxy-2-naftoová kyselina

Roztok methyl-3-methoxy-2-naftoátu (6,28 g, 29,10 mmol) a vody (10 ml) v MeOH (100 ml) při pokojové teplotě se nechá reagovat s roztokem 1 N NaOH (33,4 ml, 33,4 mmol). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 3 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a okyselí 10% roztokem kyseliny citronové. Výsledný roztok se extrahuje s EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší ($MgSO_4$) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje hexany, pak promyje několikrát hexany, čímž se získá 3-methoxy-2-naftoová kyselina jako bílá pevná látka (5,40 g, 92 %): 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (br s, 1H).

35

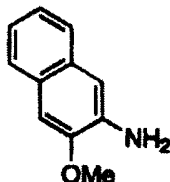


Krok 3. 2-(N-(karbobenzyloxy)amino-3-methoxynaftalen

Roztok 3-methoxy-2-naftoové kyseliny (3,36 g, 16,6 mmol) a Et_3N (2,59 ml, 18,6 mmol) v bezvodém toluenu (70 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 min, pak se nechá reagovat

40

s roztokem DPPA (5,12 g, 18,6 mmol) v toluenu (10 ml) zavedením do reakční směsi pipetou. Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení směsi na pokojovou teplotu se injekční stříkačkou přidá benzylalkohol (2,06 ml, 20 mmol). Směs se pak přes noc ohřeje na teplotu 80 °C. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zháší 10% roztokem citronové kyseliny a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 14% EtOAc a 86% hexany, čímž se získá 2-(*N*-(karbobenzyloxy)amino-3-methoxynaftalen jako světle žlutý olej (5,1 g, 100 %): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,89 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,27-7,44 (m, 5H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

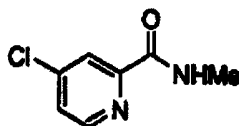


Krok 4. 2-Amino-3-methoxynaftalen

Kašovitá směs 2-(*N*-(karbobenzyloxy)amino-3-methoxynaftalenu (5,0 g, 16,3 mmol) a 10% Pd/C (0,5 g) v EtOAc (70 ml) se udržuje přes noc pod atm. dusíku (pomocí balónku) při pokojové teplotě. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 2-amino-3-methoxynaftalen jako světle růžový prášek (2,40 g, 85 %): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,86 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); EI-MS *m/z* 173 (*M*⁺).

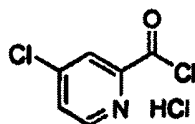
A2. Syntéza ω-karbamylanilinů zahrnující přípravu karbamylpyridinu a nukleofilní kopulaci s arylaminem.

Syntéza 4-(2-*N*-methylkarbamyl-2-pyridyloxy)anilinu



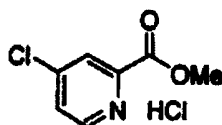
Krok 1a. Syntéza 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu Menisciho reakcí

Upozornění: tato reakce je velmi nebezpečná a potenciálně explozivní. Do míchaného roztoku 4-chlorpyridinu (10,0 g) v *N*-methylformamidu (250 ml) při pokojové teplotě se přidá koncentrovaná H₂SO₄ (3,55 ml) k vytvoření exotermní reakce. Do této směsi se přidá H₂O₂ (30 hmotn. % v H₂O, 17 ml), poté FeSO₄·7H₂O (0,56 g) k vytvoření další exotermní reakce. Výsledná směs se míchá v tmavé místnosti při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak pomalu ohřívá po dobu 4 hodin při teplotě 45 °C. Po skončení tvorby bublinek se reakce zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 16 hodin. Výsledný zakalený hnědý roztok se zředí s H₂O (700 ml), poté 10% roztokem NaOH (250 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (3 x 500 ml). Organické fáze se odděleně promyjí nasyceným roztokem NaCl (3 x 150 ml), pak se spojí, suší (MgSO₄) a filtrují přes vrstvu silikagelu a promyjí EtOAc. Výsledný hnědý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientem 50% EtOAc/50% hexanů až 80% EtOAc/20% hexany). Výsledný žlutý olej krystalizuje při teplotě 0 °C po 72 hodinách za vzniku 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu (0,61 g, 5,3%): TLC (50% EtOAc/50% hexan) *R*_f=0,50; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,04 (d, *J*=5,1 Hz, 3H), 7,43 (dd, *J*=5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=5,1 Hz, 1H); CI-MS *m/z* 171 ((*M*+H)⁺).



Krok 1b. Syntéza hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu přes pikolinovou kyselinu

- 5 Bezvodý DMF (6,0 ml) se pomalu přidá do SOCl_2 (180 ml) v rozmezí teplot 40 až 50 °C. Roztok se míchá v tomto rozpětí teplot pod dobu 10 min, pak se po částech v průběhu 30 min přidává pikolinová kyselina (60,0 g, 487 mmol). Výsledný roztok se zahřívá při teplotě 72 °C (intenzivní uvolňování SO_2) po dobu 16 hodin k vytvoření precipitátu žluté pevné látky. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí toluenem (500 ml) a koncentruje na 200 ml. Přidání toluenu
- 10 a následné koncentrování se provede ještě dvakrát. Výsledný téměř suchý zbytek se filtruje a pevná látka se promyje toluenem (2 x 200 ml) a suší za vysokého vakua po dobu 4 hodin, čímž se získá hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu jako žlutá až oranžová pevná látka (92,0 g, 89%).



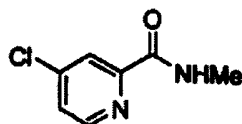
15

Krok 2. Syntéza hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu

- 20 Bezvodý DMF (10,0 ml) se pomalu přidává do SOCl_2 (300 ml) při teplotě 40 až 48 °C. Roztok se míchá v tomto teplotním rozmezí po dobu 10 min, pak v průběhu 30 minut se přidává pikolinová kyselina (100 g, 812 mmol). Výsledný roztok se zahřívá při teplotě 72 °C (intenzivní uvolňování SO_2) po dobu 16 hodin za vzniku žluté pevné látky. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí toluenem (500 ml) a koncentruje na 200 ml. Přidání toluenu a následné koncentrování se provede ještě dvakrát. Výsledný téměř suchý zbytek se filtruje a pevná látka se promyje toluenem (50 ml) a suší za vysokého vakua po dobu 4 hodin, čímž se získá hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu jako bílá pevná látka (27,2 g, 16%). tato látka se dá stranou.
- 25

- Červený filtrát se přidá do roztoku MeOH (200 ml) v takové míře, aby se teplota směsi udržela pod 55 °C. Směs se míchá při pokojové teplotě pod obu 45 min, ochladí na teplotu 5 °C a nechá po kapkách reagovat s Et_2O (200 ml). Výsledná pevná látka se filtruje, promyje s Et_2O (200 ml) a suší za sníženého tlaku při teplotě 35 °C, čímž se získá hydrochlorid methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu jako bílá pevná látka (110 g, 65%): Teplota tání 108 až 112 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,88 (s, 3H); 7,82 (dd, $J=5,5, 2,2$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); 8,68 (d, $J=5,5$ Hz, 1H); 10,68 (br s, 1H); HPLC ES-MS m/z 172 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).
- 30

35

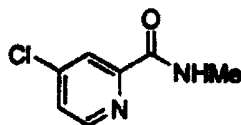


Krok 3a. Syntéza 4-chlor-N-methyl-2-pyridinkarboxamidu z methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu

40

- Suspenze hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu (89,0 g, 428 mmol) v MeOH (75 ml) při teplotě 0 °C se nechá reagovat s 2,0 M roztokem methylaminu v THF (1 l) v takové míře, aby se teplota směsi udržela pod 5 °C. Výsledná směs se skladuje při teplotě 3 °C po dobu 5 hodin, pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se suspenduje v EtOAc (1 l) a filtruje. Filtrát se promyje nasyceným roztokem NaCl (500 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-N-methyl-2-pyridinkarboxamid jako světle žluté krysta-
- 45

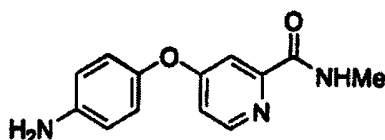
ly (71,2 g, 97%): Teplota tání 41 až 43 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,81 (s, 3H), 7,74 (dd, $J=5,1$, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,2$, 1H), 8,61 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,85 (br d, 1H); CI-MS m/z 171 ($(\text{M}+\text{H})^+$).



5

Krok 3b. Syntéza 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu z 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu

- 10 Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu (7,0 g, 32,95 mmol) se po částech přidává do směsi 2,0 M roztoku methylaminu v THF (100 ml) a MeOH (20 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se skládá při teplotě 3 °C po dobu 4 hodin, pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledné téměř suché pevné látky se suspendují v EtOAc (100 ml) a filtrují. Filtrát se promyje nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid jako žlutá krystalická pevná látka (4,95 g, 88%): Teplota tání 37 až 40 °C.

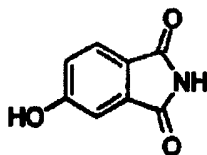


- 20 Krok 4. Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu

- Roztok 4-aminofenolu (9,60 g, 88,0 mmol) v bezvodém DMF (150 ml) se nechá reagovat s *tert*-butoxidem draselným (10,29 g, 91,7 mmol) a červená až hnědá směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Směs se nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem (15,0 g, 87,9 mmol) a K_2CO_3 (6,50 g, 47,0 mmol), pak zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (500 ml) a nasyceného roztoku NaCl (500 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje EtOAc (300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (4 x 1000 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Výsledné pevné látky se suší za sníženého tlaku při teplotě 35 °C po dobu 3 hodin, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin jako světle hnědá pevná látka 17,9 g, 84%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,77 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 5,17 (br s, 2H), 6,64, 6,86 (AA'BB' kvartet, $J=8,4$ Hz, 4H), 7,06 (dd, $J=5,5$, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,73 (br d, 1H); HPLC ES-MS m/z 244 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

- 35 A3. Obecný způsob syntézy anilinů nukleofilní aromatickou adicí a redukcí nitroarenu.

Syntéza 5-(4-aminofenoxy)izoindolin-1,3-dionu

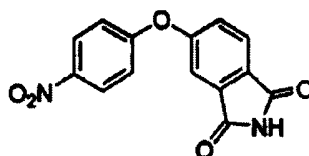


40

Krok 1. Syntéza 5-hydroxyizoindolin-1,3-dionu

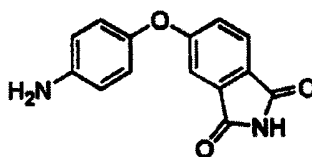
Do směsi uhličitanu amonného (5,28 g, 54,9 mmol) v koncentrované AcOH (25 ml) se pomalu přidává 4-hydroxyftalová kyselina (5,0 g, 27,45 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě

120 °C po dobu 45 min, pak se čirá, světle žlutá směs zahřívá při teplotě 160 °C po dobu 2 hodin. Výsledná směs se udržuje při teplotě 160 °C a koncentruje na přibližně 15 ml, pak ochladí na pokojovou teplotu a pH se upraví na 10 1N roztokem NaOH. Tato směs se ochladí na teplotu 0 °C a pomalu okyselí na pH 5 1N roztokem HCl. Výsledný precipitát se spojí filtrací a suší za sníženého tlaku, čímž se získá 5-hydroxyizoindolin-1,3-dion jako světle žlutý prášek (3,24 g, 72%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,00-7,03 (m, 2H), 7,56 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).



10 Krok 2. Syntéza 5-(4-nitrofenoxy)izoindolin-1,3-dionu

Do míchané kašovité směsi NaH (1,1 g, 44,9 mmol) v DMF (40 ml) při teplotě 0 °C se po kapkách přidává roztok 5-hydroxyizoindolin-1,3-dionu (3,2 g, 19,6 mmol) v DMF (40 ml). Světle žlutá až zelená směs se stáním ohřeje na pokojovou teplotu a míchá po dobu 1 hodiny, pak se na třikrát až čtyřikrát přidává injekční stříkačkou 1-fluor-4-nitrobenzen (2,67 g, 18,7 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 70 °C přes noc, pak ochladí na pokojovou teplotu a zředí pomalu vodou (150 ml), extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 5-(4-nitrofenoxy)izoindolin-1,3-dion jako žlutá pevná látka (3,3 g, 62%): TLC (30% EtOAc/70% hexan) $R_f = 0,28$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,32 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=9$ Hz, 2H), 11,43 (br s, 1H); CI-MS m/z 285 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

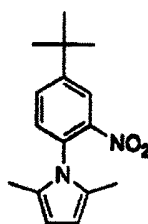


25 Krok 3. Syntéza 5-(4-aminofenoxi)izoindolin-1,3-dionu

Roztok 5-(4-nitrofenoxi)izoindolin-1,3-dionu (0,6 g, 2,11 mmol) v koncentrované AcOH (12 ml) a vodě (0,1 ml) se míchá pod atm. argonu a pomalu se přidá železo ve formě prášku (0,59 g, 55,9 mmol). Tato směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 72 hodin, pak se zředí vodou (25 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 5-(4-aminofenoxi)izoindolin-1,3-dion jako nahnědlá pevná látka (0,4 g, 75%): TLC (50% EtOAc/50% hexan) $R_f = 0,27$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 5,14 (br s, 2H), 6,62 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,75 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 255 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

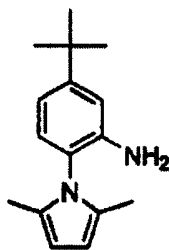
35 A4. Obecný způsob syntézy pyrrolylanilinů

Syntéza 5-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilinu



Krok 1. Syntéza 1-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)-2,5-dimethylpyrrolu

Do míchaného roztoku 2-nitro-4-*tert*-butylanilinu (0,5 g, 2,57 mmol) v cyklohexanu (10 ml) se
 5 injekční stříkačkou přidá AcOH (0,1 ml) a acetonylaceton (0,299 g, 2,63 mmol). Reakční směs se
 zahřívá při teplotě 120 °C po dobu 72 hodin, přičemž se odstraní těkavé látky azeotropickým
 způsobem. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí CH₂Cl₂ (10 ml) a postupně
 10 promyje 1N roztokem HCl (15 ml) a 1N roztokem NaOH (15 ml) a nasyceným roztokem NaCl
 (15 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná oranžová až hnědá pevná látka
 se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (60 g SiO₂; gradient 6% EtOAc/94% hexan až 25%
 EtOAc/75% hexan), čímž se získá 1-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)-2,5-dimethylpyrrol jako oran-
 žová až žlutá pevná látka (0,34 g, 49%): TLC (15% EtOAc/85% hexan) R_f = 0,67; ¹H NMR
 (DMSO-d₃) δ 1,34 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 5,84 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,88 (d,
 J=2,4 Hz, 1H); CI-MS m/z 273 ((M+H)⁺, 50%).

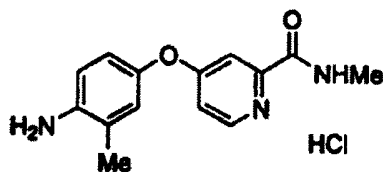
Krok 2. Syntéza 5-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilinu

Kašovitá směs 1-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)-2,5-dimethylpyrrolu (0,341 g, 1,25 mmol),
 20 10%Pd/C (0,056 g) a EtOAc (50 ml) pod atm. vodíku (balónek) se míchá po dobu 72 hodin, pak
 filtruje přes vrstvu celitu®. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 5-*tert*-butyl-
 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin jako nažloutlá pevná látka (0,30 g, 99%): TLC (10% EtOAc/90%
 25 hexan) R_f = 0,43; ¹H NMR (DMSO-d₃) δ 1,28 (s, 9H), 1,87-1,91 (m, 8H), 5,85 (br s, 2H), 6,73-
 6,96 (m, 3H), 7,28 (br s, 1H).

A5. Obecný způsob syntézy anilinů nukleofilní aromatickou substitucí anilinů

Syntéza hydrochloridu 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-methylanilinu

30

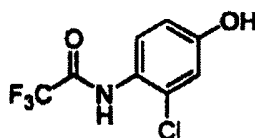


Roztok 4-amino-3-methylfenolu (5,45 g, 44,25 mmol) v suchém dimethylacetamidu (75 ml) se
 nechá reagovat s *tert*-butoxidem draselným (10,86 g, 96,77 mmol) a černá směs se míchá při
 35 pokojové teplotě, dokud teplota v baňce nedosáhne pokojové teploty. Směs se pak nechá reago-
 vat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem (způsob A2, krok 3b; 7,52 g, 44,2 mmol)
 a zahřívá při teplotě 110 °C po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a zředí
 vodou (75 ml). Organická vrstva se extrahuje EtOAc (5 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se
 promyjí nasyceným roztokem NaCl (200 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku.
 40 Zbýlý černý olej se nechá reagovat s Et₂O (50 ml) a sonikuje. Roztok se pak nechá reagovat
 s HCl (1M v Et₂O; 100 ml) a míchá při pokojové teplotě po dobu 5 minut. Výsledná tmavě
 růžová pevná látka (7,04 g, 24,1 mmol) se odstraní filtrací z roztoku a skladuje před použitím za
 nepřístupu vzduchu při teplotě 0 °C: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,4 Hz,

3H), 4,93 (br s, 2H), 7,19 (dd, $J=8,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=5,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,99 (q, $J=4,8$ Hz, 1H).

- 5 A6. Obecný způsob syntézy anilinů z hydroxyanilinů zavedením chránicí skupiny na dusík, nukleofilní aromatickou substitucí a odstraněním chránicí skupiny

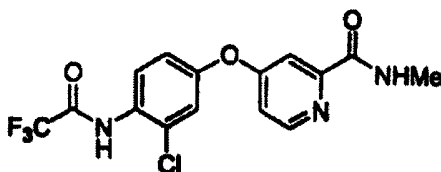
Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinu



10

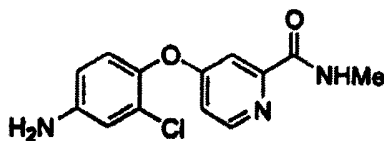
Krok 1: Syntéza 3-chlor-4-(2,2,2-(trifluoracetylamino)fenolu

- 15 Železo (3,24 g, 58,00 mmol) se přidá do míchaného roztoku TFA (200 ml). Do této kašovité směsi se přidá 2-chlor-4-nitrofenol (10,0 g, 58,0 mmol) a anhydrid kyseliny trifluoroctové (20 ml). Tato šedá kašovitá směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 6 dnů. Železo se odfiltruje z roztoku a zbylá látka se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná šedá pevná látka se rozpustí ve vodě (20 ml). Do tohoto žlutého roztoku se přidá nasycený roztok NaHCO_3 (50 ml). Pevná látka, která precipituje z roztoku, se odstraní. Filtrát se pomalu zžhádá roztokem hydrogen-
- 20 uhličitanu sodného, dokud není produkt viditelně separován z roztoku (pro stanovení byla zvolena práce v malé baňce). Trochu tmavý žlutý roztok se extrahuje EtOAc (3 x 125 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (125 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Podle ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ je výchozí nitrofenol a požadovaný 3-chlor-4-(2,2,2-trifluoracetylamino)fenol v poměru 1:1. Surová látka se použije v následujícím kroku
- 25 bez dalšího čištění.



- 30 Krok 2. Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chlorfenyl-(2,2,2-trifluor)acetamidu

- Roztok surového 3-chlor-4-(2,2,2-trifluoracetylaminophenolu (5,62 g, 23,46 mmol) v suchém dimethylacetamidu (50 ml) se nechá reagovat s *tert*-butoxidem draselným (5,16 g, 45,98 mmol) a nahnědlá směs se míchá při pokojové teplotě, dokud se reakční směs v methyl-2-pyridin-
- 35 karboxamidem (způsob A2, krok 3b; 1,99 g, 11,7 mmol) a zahřívá při teplotě 100 °C pod atm. argonu po dobu 4 dnů. Černá reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu a nalije do studené vody (100 ml). Směs se extrahuje EtOAc (3 x 75 ml) a spojené organické vrstvy se koncentrují za sníženého tlaku. Zbylý hnědý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientem 20% EtOAc/petroletheru až 40% EtOAc/petroletheru, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-
- 40 pyridyloxy)-2-chlorfenyl-(2,2,2-trifluor)acetamid jako žlutá pevná látka (8,59 g, 23,0 mmol).



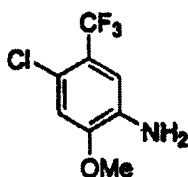
Krok 3. Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinu

Roztok surového 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chlorfenyl-(2,2,2-trifluor)acet-
 5 amidu (8,59 g, 23,0 mmol) v suchém 4-dioxanu (20 ml) se nechá reagovat s 1N roztokem NaOH (20 ml). Tento hnědý roztok se míchá po dobu 8 hodin. Do tohoto roztoku se přidá EtOAc (40 ml). Zelená organická vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 40 ml) a koncentruje, čímž se získá 4-
 (2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin jako zelený olej, který stáním ztuhne
 (2,86 g, 10,30 mmol); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,77 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,60 (dd,
 10 $J=8,5$, 2,6 Hz, 1H), 6,76 (d, $J=2,6$ Hz), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=5,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,27
 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,75 (q, $J=4,8$, 1H).

A7. Obecný způsob odstranění chránicí skupiny z acetylovaného anilinu

Syntéza 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinu

15

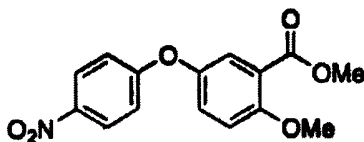


Suspenze 3-chlor-6-(*N*-acetyl)-4-(trifluormethyl)anizolu (4,00 g, 14,95 mmol) v 6M rozto-
 20 ku HCl (24 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny. Výsledný roztok se ochladí na pokojo-
 vou teplotu, přičemž trochu ztuhne. Výsledná směs se zředí vodou (20 ml), pak se nechá reagovat
 se směsí pevného NaOH a nasyceného roztoku NaHCO₃, dokud není roztok bazický. Organická
 vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují
 za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin jako hnědý olej
 (3,20 g, 14,2 mmol); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,84 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

25

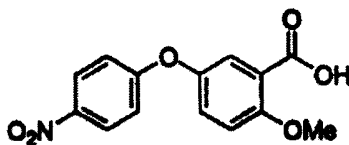
A8. Obecný způsob syntézy ω -alkoxy- ω -karboxyfenylanilinůSyntéza 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen

30



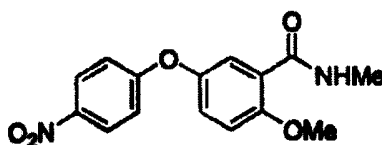
Krok 1. 4-(3-Methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen

Do roztoku 4-(3-karboxy-4-hydroxyfenoxy)-1-nitrobenzen (přípraveného z 2,5-dihydroxy-
 35 benzoové kyseliny způsobem podle příkladu A13, krok 1, 12 mmol) v acetonu (50 ml) se přidá
 K₂CO₃ (5 g) a dimethylsulfát (3,5 ml). Výsledná směs se zahřívá při refluxu přes noc, ochladí na
 pokojovou teplotu a filtruje přes vrstvu celitu®. Výsledný roztok se koncentruje za sníženého tla-
 ku, absorbuje na silikagel a čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 50% EtOAc
 a 50% hexanu, čímž se získá 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen jako žlu-
 40 tý prášek (3 g): Teplota tání 115 až 118 °C.



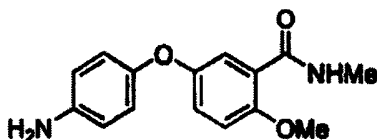
Krok 2. 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen

Směs 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (1,2 g), KOH (0,33 g) a vody (5 ml) v MeOH (45 ml) se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak zahřívá při refluxu po dobu 4 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě (50 ml) a vodná směs se okyslí 1N roztokem HCl. Výsledná směs se extrahuje EtOAc (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (1,04 g).



Krok 3. 4-(3-(N-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen

Do roztoku 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (0,50 g, 1,75 mmol) v CH₂Cl₂ (12 ml) se po částech přidá SOCl₂ (0,64 ml, 8,77 mmol). Výsledný roztok se zahřívá při refluxu pod dobu 18 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná žlutá pevná látka se rozpustí v CH₂Cl₂ (3 ml), pak se výsledný roztok nechá po částech reagovat s roztokem methylaminu (2,0 M v THF, 3,5 ml, 7,02 mmol) (pozor! intenzivně se uvolňuje plyn) a míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Výsledná směs se nechá reagovat s 1N roztokem NaOH, pak extrahuje CH₂Cl₂ (25 ml). Organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(N-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen jako žlutá pevná látka (0,50 g, 95%).

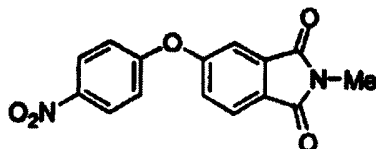


Krok 4. 4-(3-(N-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilin

Kašovitá směs 4-(3-(N-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (0,78 g, 2,60 mmol) a 10% Pd/C (0,20 g) v EtOH (55 ml) se míchá pod 1 atm. H₂ (balónek) po dobu 2,5 dne, pak se filtruje přes vrstvu celitu®. Výsledný roztok se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(N-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilin jako bělavá pevná látka (0,68 g, 96%); TLC (0,1% Et₂N/99,9% EtOAc) R_f = 0,36.

A9. Obecný způsob přípravy anilinů obsahujících ω-alkylftalimid

Syntéza 5-(4-aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionu

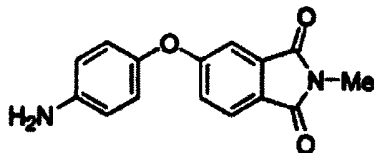


Krok 1. Syntéza 5-(4-nitrofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionu

Kašovitá směs 5-(4-nitrofenoxi)izoindolin-1,3-dionu (A3 krok 2; 1,0 g, 3,52 mmol) a NaH (0,13 g, 5,27 mmol) v DMF (15 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak se

nechá reagovat s methyljodidem (0,3 ml, 4,57 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, ochladí a nechá reagovat s vodou (10 ml). Výsledné pevné látky se spojí a suší za sníženého tlaku, čímž se získá 5-(4-nitrofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dion jako světle žlutá pevná látka (0,87 g, 83%): TLC (35% EtOAc/65% hexan) $R_f = 0,61$.

5



Krok 2. Syntéza 5-(4-aminofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dionu

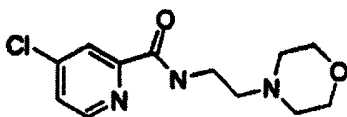
- 10 Kašovitá směs 5-(4-nitrofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dionu (0,87 g, 2,78 mmol) a 10% Pd/C (0,10 g) v MeOH se míchá pod atm. H_2 (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledné žluté pevné látky se rozpustí v EtOAc (3 ml) a filtrují přes vrstvu silikagelu (60% EtOAc/40% hexan), čímž se získá 5-(4-aminofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dion jako žlutá pevná látka (0,67 g, 86%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) $R_f = 0,27$.

15

A10. Obecný způsob syntézy ω -karbamoylarylanilinů reakcí ω -alkoxykarbonylarylových prekurzorů s aminy

20

Syntéza 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinu

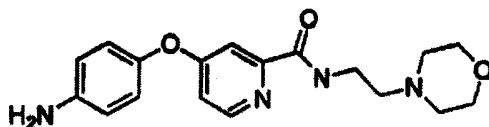


Krok 1. Syntéza 4-chlor-2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridinu

25

- Do roztoku hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu (způsob A2, krok 2; 1,01 g, 4,86 mmol) v THF (20 ml) se po kapkách přidá 4-(2-aminoethyl)morfolin (2,55 ml, 19,4 mmol) a výsledný roztok se zahřívá při refluxu po dobu 20 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s vodou (50 ml). Výsledná směs se extrahuje s EtOAc (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)-karbamoyl)pyridin jako žlutý olej (1,25 g, 95%): TLC (10% MeOH/90% EtOAc) $R_f = 0,50$.

30



35

Krok 2. Syntéza 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinu

- Roztok 4-aminofenolu (0,49 g, 4,52 mmol) a *tert*-butoxidu draselného (0,53 g, 4,75 mol) v DMF (8 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, pak se postupně nechá reagovat s 4-chlor-2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridinem (1,22 g, 4,52 mmol) a K₂CO₃ (0,31 g, 2,26 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 75 °C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (25 ml) a nasyceného roztoku NaCl (25 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje s EtOAc (25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (3 x 25 ml) a koncentrují za sníženého tlaku. Výsledná hnědá pevná látka se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (58 g) gradientem 100% EtOAc až 25% MeOH/75% EtOAc, čímž se získá 4-

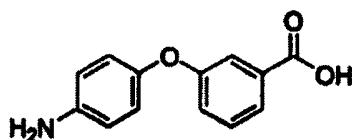
40

(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin (1,0 g, 65%): TLC (10% MeOH/90% EtOAc) $R_f = 0,32$.

A11. Obecný způsob redukce nitroarenů na arylaminy

5

Syntéza 4-(3-karboxyfenoxy)anilinu

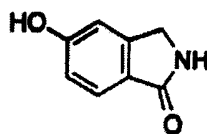


10 Kašovitá směs 4-(3-karboxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (5,38 g, 20,7 mmol) a 10% Pd/C (0,50 g) v MeOH (120 ml) se míchá pod atm. H_2 (balónek) po dobu 2 dnů. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu®, pak koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-karboxyfenoxy)anilin jako hnědá pevná látka (2,26 g, 48%): TLC (10% MeOH/90% CH_2Cl_2) $R_f = 0,44$ (protáhla tečka).

15

A12. Obecný způsob syntézy anilinů obsahujících izoindolinon

Syntéza 4-(1-oxoizoindolin-5-yloxy)anilinu

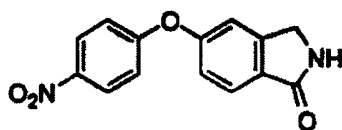


20

Krok 1. Syntéza 5-hydroxyizoindolin-1-onu

25 Do roztoku 5-hydroxyftalimidu (19,8 g, 121 mmol) v AcOH (500 ml) se pomalu po částech přidává zinek ve formě prášku (47,6 g, 729 mmol), pak se směs zahřívá při refluxu po dobu 40 min, za horka filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Provede se další zpracování ve stejném měřítku a spojený olejový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií v gradientu 60% EtOAc/40% hexanu až 25% MeOH/75% EtOAc, čímž se získá 5-hydroxyizoindolin-1-on (3,77 g): TLC (100% EtOAc) $R_f = 0,17$; HPLC ES-MS m/z 150 ($(M+H)^+$).

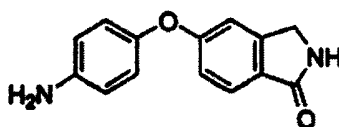
30



Krok 2. Syntéza 4-(1-izoindolinon-5-yloxy)-1-nitrobenzenu

35 Do kašovitě směsi NaH (0,39 g, 16,1 mmol) v DMF při teplotě 0 °C se po částech přidá 5-hydroxyizoindolin-1-on (2,0 g, 13,4 mmol). Výsledná kašovitá směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá po dobu 45 minut, pak se přidá 4-fluor-1-nitrobenzen a směs se zahřívá při teplotě 70 °C po dobu 3 hodin. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a nechá po kapkách reagovat s vodou dokud nevznikne precipitát. Výsledná pevná látka se spojí, čímž se získá 4-(1-izoindolinon-5-yloxy)-1-nitrobenzen jako tmavě žlutá pevná látka (3,23 g, 89%): TLC (100% EtOAc) $R_f = 0,35$.

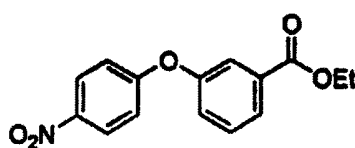
40



Krok 3. Syntéza 4-(1-oxoisoindolin-5-yloxy)anilinu

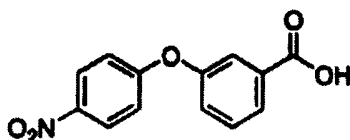
5 Kašovitá směs 4-(1-izoindolinon-5-yloxy)-1-nitrobenzenu (2,12 g, 7,8 mmol) a 10% Pd/C 20 (0,20 g) v EtOH (50 ml) se míchá pod atm. H₂ (balónek) po dobu 4 hodiny, pak filtruje přes vrstvu celitu®. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(1-oxoizoindolin-5-yloxy)anilin jako tmavě žlutá pevná látka: TLC (100% EtOAc) R_f = 0,15.

10 A13. Obecný způsob syntézy ω-karbamoylanilinů přes amid připravený pomocí EDCI a redukcí nitroarenu. Syntéza 4-(3-*N*-methylkarbamoylfenoxy)anilinu.



15 Krok 1. Syntéza 4-(3-ethoxykarbonyl)-1-nitrobenzenu

Směs 4-fluor-1-nitrobenzenu (16 ml, 150 mmol), ethyl-3-hydroxybenzoátu 25 g, 150 mmol) a K₂CO₃ (41 g, 300 mmol) v DMF (125 ml) se zahřívá při refluxu přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s vodou (250 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (3 x 150 ml).
 20 Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 10% EtOAc a 90% hexanu, čímž se získá 4-(3-ethoxykarbonyl-fenoxy)-1-nitrobenzen jako olej (38 g).

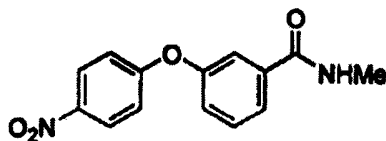


25

Krok 2. Syntéza 4-(3-karboxyfenoxy)-1-nitrobenzenu

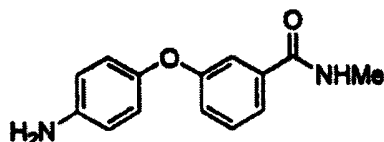
Do intenzivně míchané směsi 4-(3-ethoxykarbonylfenoxy)-1-nitrobenzenu (5,14 g, 17,9 mmol) ve směsi THF a vody (3:1) (75 ml) se přidá roztok LiOH.H₂O (1,50 g, 35,8 mmol) ve vodě (36 ml). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 50 °C přes noc, pak ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za sníženého tlaku a okyselí na pH = 2 1M roztokem HCl. Výsledná světle žlutá pevná látka se odstraní filtrací a promyje hexanem, čímž se získá 4-(3-karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen (4,40 g, 95%).

35



Krok 3. Syntéza 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen

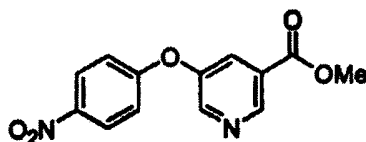
Směs 4-(3-karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen (3,72 g, 14,4 mmol), EDCI.HCl (3,63 g, 18,6 mmol), *N*-methylmorfolinu (1,6 ml, 14,5 mmol) a methylaminu (2,0 M v THF; 8 ml, 16 mmol) v CH₂Cl₂ (45 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dnů, pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v EtOAc (50 ml) a výsledná směs se extrahuje s 1M roztokem HCl (50 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen ve formě oleje (1,89 g).

Krok 4. Syntéza 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)anilinu

Kašovitá směs 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen (1,89 g, 6,95 mmol) a 5% Pd/C (0,24 g) v EtOAc (20 ml) se míchá pod atm. H₂ (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 5% MeOH a 95% CH₂Cl₂. Výsledný olej přes noc za vakua ztuhne, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)anilin jako žlutá pevná látka (0,95 g, 56%).

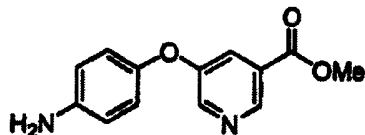
A14. Obecný způsob syntézy ω-karbamoylanilinů přes amid připravený pomocí EDCI a redukci nitroarenu

Syntéza 4-(3-(5-methylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinu



Krok 1. Syntéza 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen

Do kašovitě směsi NaH (0,63 g, 26,1 mmol) v DMF (20 ml) se přidá roztok methyl-5-hydroxy-nikotinátu (2,0 g, 13,1 mmol) v DMF (10 ml). Výsledná směs se přidá do roztoku 4-fluornitrobenzen (1,4 ml, 13,1 mmol) v DMF (10 ml) a výsledná směs se zahřívá při teplotě 70 °C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s MeOH (5 ml), poté vodou (50 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (100 ml). Organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 30% EtOAc a 70% hexanu, čímž se získá 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen (0,60 g).



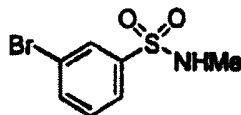
Krok 2. Syntéza 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinu

Kašovitá směs 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen (0,60 g, 2,20 mmol) a 10% Pd/C v MeOH/EtOAc se míchá pod atm. H₂ (balónek) po dobu 72 hodin. Výsledná směs se filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci

silikagelu gradientem 10% EtOAc/90% hexanu, 30% EtOAc/70% hexanu až 50% EtOAc/50% hexanu), čímž se získá 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin (0,28 g, 60%); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,92 (s, 3H), 6,71, (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

5 A15. Syntéza anilinu elektrofilní nitrací a redukcí

Syntéza 4-(3-methylsulfamoylfenoxy)anilinu

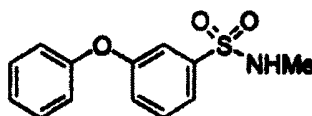


10

Krok 1. Syntéza *N*-methyl-3-brombenzensulfonamidu

Do roztoku 3-brombenzensulfonylchloridu (2,5 g, 11,2 mmol) v THF (/15 ml) při teplotě 0 °C se přidá methylamin (2,0 M v THF; 28 ml, 56 mmol). Výsledný roztok se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá při pokojové teplotě přes noc. Výsledná směs se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (25 ml) a 1M roztoku HCl (25 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje EtOAc (2 x 25 ml). Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-methyl-3-brombenzensulfonamid jako bílá pevná látka (2,8 g, 99%).

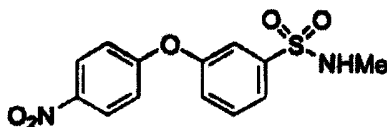
20



Krok 2. Syntéza 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)benzenu

25 Do kašovitě směsi fenolu (1,9 g, 20 mmol), K_2CO_3 (6,0 g, 40 mmol) a CuI (4 g, 20 mmol) v DMF (25 ml) se přidá *N*-methyl-3-brombenzensulfonamid (2,5 g, 10 mmol) a výsledná směs se míchá při refluxu přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (50 ml) a 1N roztoku HCl (50 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje s EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (2 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbylý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 30% EtOAc a 70% hexanu, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)benzen (0,30 g).

30

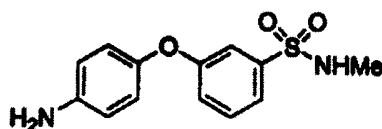


35

Krok 3. Syntéza 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)-1-nitrobenzenu

Do roztoku 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)benzen (0,30 g, 1,14 mmol) v TFA 6 ml) při teplotě -10 °C se po částech přidává v průběhu 5 minut NaNO_2 (0,097 g, 1,14 mmol). Výsledný roztok se míchá při teplotě -10 °C po dobu 1 hodiny, pak se ohřeje na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (10 ml) a vody (10 ml). Organická fáze se postupně promyje vodou (10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (10 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)-1-nitrobenzen (0,20 g). Tato látka se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

45



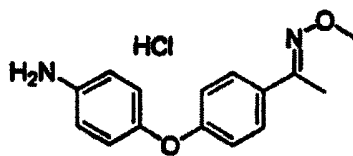
Krok 4. Syntéza 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)anilinu

- 5 Kašovitá směs 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)-1-nitrobenzenu (0,30 g) a 10% Pd/C (0,030 g) v EtOAc (20 ml) se míchá pod atm. H₂ (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu®. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 30% EtOAc a 70% hexanu, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)anilin (0,070 g).

10

A16. Modifikace ω-ketonů

Syntéza hydrochloridu 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxy)anilinu



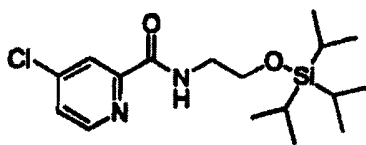
15

- 20 Do kašovitě směsi hydrochloridu 4-(4-acetylphenoxy)anilinu (připraveného analogickým způsobem jako v příkladu A13, krok 4; 1,0 g, 3,89 mmol) ve směsi EtOH (10 ml) a pyridinu (1,0 ml) se přidá *O*-methylhydroxylaminhydrochlorid (0,65 g, 7,78 mmol, 2,0 ekviv.). Výsledný roztok se zahřívá při refluxu po dobu 30 minut, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se trituruje vodou (10 ml) a promyje vodou, čímž se získá hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxy)anilinu jako žlutá pevná látka (0,85 g): TLC (50% EtOAc/50% petrolether) R_f = 0,78; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,90 (s, 3H) 5,70 (s, 3H); HPLC-MS *m/z* 257 ((*M*+H)⁺).

25

A17. Syntéza *N*-(ω-silyloxyalkyl)amidů

4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinu

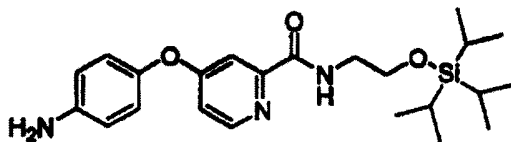


30

Krok 1. 4-chlor-*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamid

- 35 Do roztoku 4-chlor-*N*-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-karboxamidu, (připraveného analogickým způsobem jako v příkladu A2, krok 3b; 1,5 g, 7,4 mmol) v bezvodém DMF (7 ml) se přidá triisopropylsilylchlorid (1,59 g, 8,2 mmol, 1,1 ekviv.) a imidazol (1,12 g, 16,4 mmol, 2,2 ekviv.). Výsledný žlutý roztok se míchá po dobu 3 hodin při pokojové teplotě, pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vrstvu vody (10 ml) a EtOAc (10 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické fáze se suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)pyridinkarboxamid jako oranžový olej (2,32 g, 88%). Tato látka se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

40

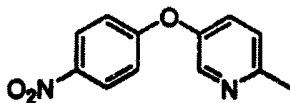


Krok 2. 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin

- 5 Do roztoku 4-hydroxyanilinu (0,70 g, 6,0 mmol) v bezvodém DMF (8 ml) se najednou přidá *tert*-butoxid draselný (0,67 g, 6,0 mmol), 1,0 ekviv.). Reakce je exotermní. Po vychladnutí na pokojovou teplotu se přidá roztok 4-chlor-2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)pyridinkarboxamidu (2,32 g, 6 mmol, 1 ekviv.) v DMF (4 ml), poté K₂CO₃ (0,42 g, 3,0 mmol, 0,50 ekviv.).
- 10 Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80 °C přes noc. Přidá se další část *tert*-butoxidu draselného (0,34 g, 3 mmol, 0,5 ekviv.) a směs se míchá při teplotě 80 °C další 4 hodiny, ochladí na teplotu 0 °C v ledové lázni, pak se pomalu po kapkách přidává voda (přibližně 1 ml). Organická vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (20 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Hnědý olejovitý zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 30% EtOAc a 70% petroletheru, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin jako čirý světle hnědý olej (0,99 g, 38%).
- 15

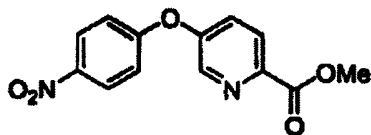
A18. Syntéza esterů 2-pyridinkarboxylátu oxidací 2-methylpyridinů

- 20 Syntéza 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinu



Krok 1. 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen

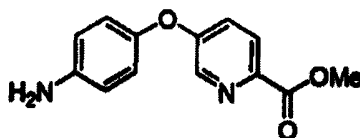
- 25 Směs 5-hydroxy-2-methylpyridinu (10,0 g, 91,6 mmol), 1-fluor-4-nitrobenzenu (9,8 ml, 91,6 mmol, 1,0 ekviv.), K₂CO₃ (25 g, 183 mmol, 2,0 ekviv.) v DMF (100 ml) se zahřívá při refluxu přes noc. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, nechá reagovat s vodou (200 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (2 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen jako hnědá pevná látka (12,3 g).
- 30



- 35 Krok 2. Syntéza 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzenu

- Směs 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzenu (1,70 g, 7,39 mmol) a oxidu seleničitého (2,50 g, 22,2 mmol, 3,0 ekviv.) v pyridinu (20 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 5 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná kašovitá směs se filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v MeOH (100 ml). Roztok se nechá reagovat s koncentrovaným roztokem HCl (7 ml), pak zahřívá při refluxu po dobu 3 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (50 ml) a 1N roztoku NaOH (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (2 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého
- 40

tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 50% EtOAc a 50% hexanu, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen (0,70 g).



5

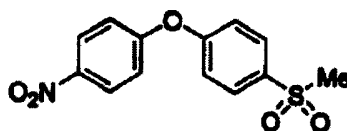
Krok 3. Syntéza 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinu

Kašovitá směs 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen (0,50 g) a 10% Pd/C (0,050 g) ve směsi EtOAc (20 ml) a MeOH (5 ml) se nechá pod atom H₂ (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 70% EtOAc a 30% hexanu, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin (0,40 g).

15

A19. Syntéza ω-sulfonylfenylanilinů

Syntéza 4-(4-methylsulfonylfenylloxy)anilinu



20 Krok 1. 4-(4-methylsulfonylfenylloxy)-1-nitrobenzen

Do roztoku 4-(4-methylthiofenylloxy)-1-nitrobenzen (2,0 g, 7,7 mmol) v CH₂Cl₂ (75 ml) při teplotě 0 °C se pomalu přidává *m*-CPBA (57 až 86%, 4,0 g) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs se nechá reagovat s 1N roztokem NaOH (25 ml). Organická vrstva se postupně promyje 1 N roztokem NaOH (25 ml), vodou (25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenylloxy)-1-nitrobenzen jako pevná látka (2,1 g).

30

Krok 2. 4-(4-methylsulfonylfenylloxy)-1-anilin:

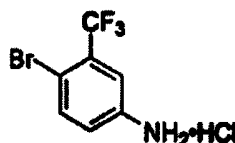
4-(4-Methylsulfonylfenylloxy)-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem popsaným v A18, krok 3.

35

B. Syntéza prekursorů močoviny

B1. Obecný způsob syntézy izokyanátů z anilinů pomocí CDI

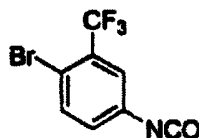
Syntéza 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu



40

Krok 1. Syntéza hydrochloridu 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu

Do roztoku 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (64 g, 267 mmol) v Et₂O (500 ml) se po kapkách přidává roztok HCl (1M v Et₂O; 300 ml) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledný růžový až bílý precipitát se odstraní filtrací a promyje Et₂O (50 ml), čímž se získá hydrochlorid 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (73 g, 98%).



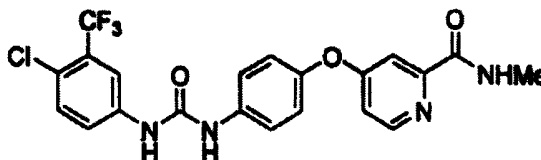
Krok 2. Syntéza 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu

Suspenze hydrochloridu 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (36,8 g, 133 mmol) v toluenu (278 ml) se nechá po kapkách reagovat s trichlormethylchlorformiátem a výsledná směs se zahřívá při refluxu po dobu 18 hodin. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s toluenem (500 ml), pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s CH₂Cl₂ (500 ml), pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se znovu zpracovává CH₂Cl₂ a koncentruje, čímž se získá žlutý olej, který se skladuje při teplotě -20 °C po dobu 16 hodin. Obdržený 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát je ve formě hnědé pevné látky (35,1 g, 86%); GC-MS m/z 265 (M⁺).

C. Způsoby přípravy močoviny

C1a. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem

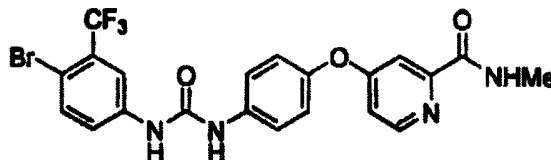
Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



Roztok 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (14,60 g, 65,90 mmol) v CH₂Cl₂ (35 ml) se přidá po kapkách do suspenze 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu (způsob A2, krok 4; 16,0 g, 65,77 mmol) v CH₂Cl₂ (35 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 22 hodin. Výsledná žlutá pevná látka se odstraní filtrací, promyje CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) a suší za sníženého tlaku (přibližně 1 mmHg), čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako bělavá pevná látka (28,5 g, 93%): Teplota tání 207 až 209 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,77 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 465 ((M+H)⁺).

C1b. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem

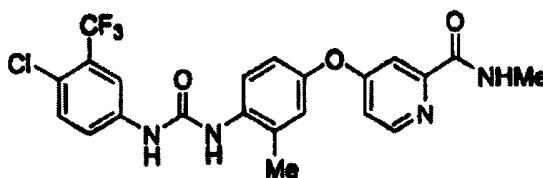
Syntéza *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl))fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



10 Roztok 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (způsob B1, krok 2; 8,0 g, 30,1 mmol) v CH₂Cl₂ (80 ml) se přidá po kapkách do roztoku 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-anilinu (způsob A2, krok 4; 7,0 g, 28,8 mmol) v CH₂Cl₂ (40 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná žlutá pevná látka se odstraní, promyje CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) a suší za sníženého tlaku (přibližně 1 mmHg) při teplotě 40 °C, čímž se získá *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina jako světle žlutá pevná látka (13,2 g, 90%): Teplota tání 203 až 205 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,77 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, 2H, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,77 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=5,5 Hz; 1H), 8,77 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 509 ((*M*+H)⁺).

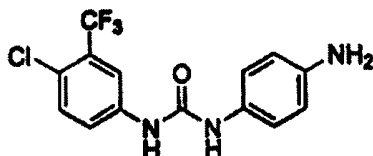
C1c. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem

20 Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy))fenyl)močoviny



25 Roztok 2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu (způsob A5; 0,11 g, 0,45 mmol) v CH₂Cl₂ (1 ml) se nechá reagovat s Et₃N (0,16 ml) a 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátem (10 g, 0,45 mmol). Výsledný hnědý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 6 dnů, nechá reagovat s vodou (5 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje EtOAc (3 x 5 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy))fenyl)-močovina jako hnědý olej (0,11 g, 0,22 mmol): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,77 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 7,03 (dd, *J*=8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=5,5, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,62 (app d, *J*=2,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); 8,50 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,78 (q, *J*=5,2, 1H), 9,52 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 479 ((*M*+H)⁺).

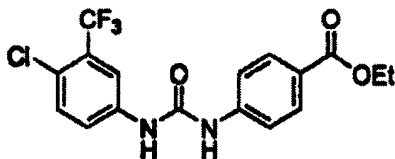
C1d. Obecný způsob syntézy močovín reakcí izokyanátu s anilinem

Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močoviny

5

Do roztoku (4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (2,27 g, 10,3 mmol) v CH₂Cl₂ (308 ml) se přidá najednou *p*-fenylendiamin (3,32 g, 30,7 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, nechá reagovat s CH₂Cl₂ (100 ml) a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná růžová pevná látka se rozpustí ve směsi EtOAc (110 ml) a MeOH (15 ml) a čirý roztok se promyje 0,05 N roztokem HCl. Organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá nečistá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močovina (3,3 g): TLC (100% EtOAc) R_f = 0,72.

15 C1e. Obecný způsob syntézy močovín reakcí izokyanátu s anilinem

Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močoviny

20

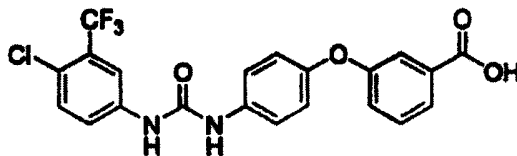
Do roztoku ethyl-4-izokyanátobenzoátu (3,14 g, 16,4 mmol) v CH₂Cl₂ (30 ml) se přidá 4-chlor-3-(trifluormethyl)anilin (3,21 g, 16,4 mmol) a roztok se míchá při pokojové teplotě přes noc. Výsledná kašovitá směs se zředí CH₂Cl₂ (50 ml) a filtruje, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močovina jako bílá pevná látka (5,93 g, 97%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) R_f = 0,44.

25

C1f. Obecný způsob syntézy močovín reakcí izokyanátu s anilinem

Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina

30

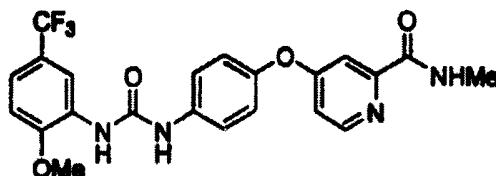


35

Do roztoku 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (1,21 g, 5,46 mmol) v CH₂Cl₂ (8 ml) se přidá 4-(3-karboxyfenyloxy)anilin (způsob A11; 0,81 g, 5,76 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak se nechá reagovat s MeOH (8 ml) a míchá další 2 hodiny. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná hnědá pevná látka se trituruje roztokem EtOAc a hexanu (1:1), čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina jako bělavá pevná látka (1,21 g, 76%).

C2a. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s N,N' -karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu

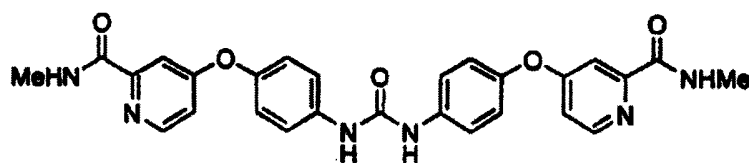
Syntéza N -(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)- N' -(4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



Do roztoku 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinu (0,15 g) v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) při teplotě 0 °C se přidá CDI (0,13 g). Výsledný roztok se ohřívá na pokojovou teplotu 1 hodinu, míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, nechá reagovat s 4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-anilinem (0,18 g). Výsledný žlutý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 72 hodin, nechá reagovat s H_2O (125 ml). Výsledná vodná směs se extrahuje s EtOAc (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje (90% EtOAc/10% hexan). Výsledná bílá pevná látka se spojí filtrací a promyje EtOAc. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbylý olej se čistí chromatografií na sloupci, silikagelu v gradientu 33% EtOAc/67% hexan, 50% EtOAc/50% hexanu až 100% EtOAc, čímž se získá N -(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)- N' -(4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako světle hnědá pevná látka (0,098 g, 30%): TLC (100% EtOAc) $R_f = 0,62$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,76 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,1-7,6 a 8,4-8,6 (m, 11H), 8,75 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 9,55 (s, 1H); FAB-MS m/z 461 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C2b. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s N,N' -karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu. Symetrické močoviny jako vedlejší produkty při přípravě N,N' -karbonyldiimidazolu.

Syntéza bis(4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny

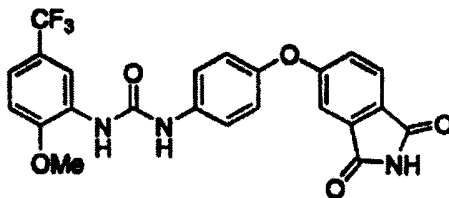


Do míchaného roztoku 3-amino-2-methoxychinolinu (0,14 g) v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) při teplotě 0 °C se přidá CDI (0,13 g). Výsledný roztok se ohřívá na pokojovou teplotu 1 hodinu, míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná směs se nechá reagovat s 4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem (0,18 g). Výsledný žlutý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 72 hodin, nechá reagovat s vodou (125 ml). Výsledná vodná směs se extrahuje EtOAc (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje ve směsi 90% EtOAc a 10% hexanu. Výsledná bílá pevná látka se spojí filtrací a promyje EtOAc, čímž se získá bis(4-(2-(N -methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina (0,081 g, 44%): TLC (100% EtOAc) $R_f = 0,50$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,76 (d, $J=5,1$ Hz, 6H), 7,1-7,6 (m, 12H), 8,48 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=4,8$ Hz, 2H; HPLC ES-MS m/z 513 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C2c. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem

Syntéza *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(1,3-dioxoizoindolin-5-yloxy)-fenyl)močoviny

5

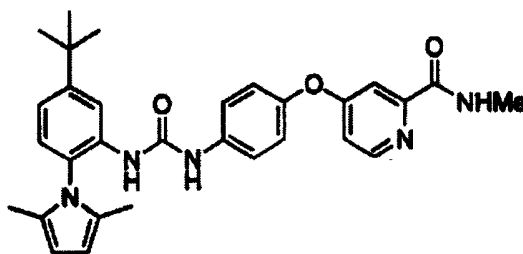


Do míchaného roztoku 2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (0,10 g, 0,47 mmol) v CH_2Cl_2 (1,5 ml) se najednou přidá 5-(4-aminofenoxy)izoindolin-1,3-dion (způsob A3, krok 3; 0,12 g, 0,47 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu 12 hodin, nechá reagovat s CH_2Cl_2 (10 ml) a MeOH (5 ml). Výsledná směs se postupně promyje 1N roztokem HCl (15 ml) a nasyceným roztokem NaCl (15 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(1,3-dioxoizoindolin-5-yloxy)fenyl)močovina jako bílá pevná látka (0,2 g, 96%): TLC (70% EtOAc/30% hexan) $R_f = 0,50$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,95 (s, 3H), 7,31-7,10 (m, 6H), 7,57 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 2H), 9,57 (s, 1H), 11,27 (br s, 1H); HPLC ES-MS 472,0 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 100%).

C2d. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu

20

Syntéza *N*-(5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



25

Do míchaného roztoku CDI (0,21 g, 1,30 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) se najednou přidá 5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin (způsob A4, krok 2; 0,30 g, 1,24 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, pak se najednou přidá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin (0,065 g, 0,267 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 36 °C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a zředí EtOAc (5 ml). Výsledná směs se postupně promyje vodou (15 ml) a 1N roztokem HCl (15 ml), suší (MgSO_4) a filtruje přes vrstvu silikagelu (50 g), čímž se získá *N*-(5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako nažloutlá pevná látka (0,033 g, 24%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) $R_f = 0,24$; ^1H NMR (acetone- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 2,89 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 6H), 7,17 (dd, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 8,43 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,80 (br s, 1H); HPLC ES-MS 512 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 100%).

35

C3. Kombinační způsob syntézy difenylmočoviny s použitím trifosgenu

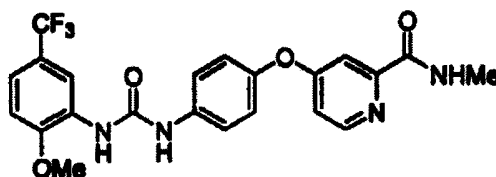
40

Jeden z anilinů, se kterým má být provedena kopulační reakce se rozpustí v dichlorethanu (0,10 M). Tento roztok se přidá do 8 ml baňky (0,5 ml) obsahující dichlorethan (1 ml). Do této baňky se přidá roztok bis(trichlormethyl)uhlíčitanu (0,12 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 0,4 ekviv.), poté diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Baňka se uzavře a zahřívá

vá při teplotě 80 °C po dobu 5 hodin, ohřívá při pokojové teplotě po dobu 10 hodin, pak se přidá druhý anilin (0,10 M v dichlorethanu, 0,5 ml, 1,0 ekviv.), diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s MeOH (0,5 ml). Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku a produkty se čistí na HPLC s reverzní fází.

C4. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s fosgenem a přidáním druhého anilinu

Syntéza *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny

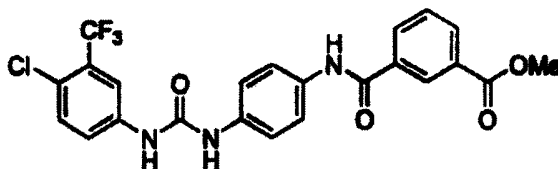


Do míchaného roztoku fosgenu (1,9 M v toluenu; 2,07 ml 0,21 g, 1,30 mmol) v CH₂Cl₂ (20 ml) při teplotě 0 °C se přidá bezvodý pyridin (0,32 ml), poté 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin (0,75 g). Žlutý roztok se nechá ohřát na pokojovou teplotu, během této doby se vytvoří precipitát. Žlutá směs se míchá po dobu 1 hodiny, pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se nechá reagovat s bezvodým toluenem (20 ml), poté s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilem (připraveným podle způsobu A2; 0,30 g) a výsledná suspenze se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 20 hodin a poté ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se zředí vodou (100 ml), zalkalizuje nasyceným roztokem NaHCO₃ (2-3 ml). Zalkalizovaný roztok se extrahuje EtOAc (2 x 250 ml). Organické vrstvy se odděleně promyjí nasyceným roztokem NaCl, spojí, suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Výsledný růžový až hnědý zbytek se rozpustí v MeOH a absorbuje na silikagel (100 g). Čištěním chromatografií na sloupci silikagelu (300 g) gradientem 1% Et₃N/33% EtOAc/66% hexan, 1% Et₃N/99% EtOAc až 1% Et₃N/20% MeOH/79% EtOAc, poté koncentrací za sníženého tlaku při teplotě 45 °C se získá horký koncentrovaný roztok EtOAc, který se promyje hexanem (10 ml) za pomalého vzniku krystalů *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny (0,44 g); TLC (1% Et₃N/99% EtOAc) R_f = 0,40.

D. Interkonverze močoviny

D1a. Konverze ω-aminofenylmočoviny na ω-(aroylamino)fenylmočoviny

Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonylfenyl)karboxyaminofenyl)močoviny



Do roztoku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močoviny (způsob C1d; 0,050 g, 1,52 mmol), *mono*-methylizoftalátu (0,025 g, 1,38 mmol), HOBT.H₂O (0,41 g, 3,03 mmol) a *N*-methylmorfolinu (0,33 ml, 3,03 mmol) v DMF (8 ml) se přidá EDCI.HCl (0,29 g, 1,52 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc zředí EtOAc (25 ml) a postupně promyje vodou (25 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (25 ml). Organická vrstva se

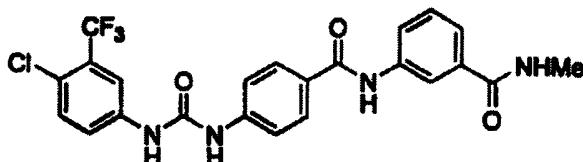
suší (Na_2SO_4) a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se trituruje roztokem EtOAc (80% EtOAc/20% hexan), čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močovina (0,27 g, 43%): Teplota tání 121 až 122 °C; TLC (80% EtOAc/20% hexan) $R_f = 0,75$.

5

D1b. Konverze ω -karboxyfenylmočoviny na ω -(arylkarbamoyl)fenylmočoviny

Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močoviny

10



Do roztoku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močoviny (0,14 g, 0,48 mmol), 3-methylkarbamoylanilinu (0,080 g, 0,53 mmol), HOBT. H_2O (0,14 g, 1,07 mmol) a *N*-methylmorfolinu (0,5 ml, 1,07 mmol) v DMF (3 ml) při teplotě 0 °C se přidá EDCI.HCl (0,10 g, 0,53 mmol). Výsledná směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá přes noc. Výsledná směs se nechá reagovat s vodou (10 ml) a extrahuje EtOAc (25 ml). Organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná žlutá pevná látka se rozpustí v EtOAc (3 ml), filtruje přes vrstvu silikagelu (17 g) gradientem 70% EtOAc/30% hexan až 10% MeOH/90% EtOAc, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močovina jako bílá pevná látka (0,097 g, 41%); Teplota tání 225 až 229 °C; TLC (100% EtOAc) $R_f = 0,23$.

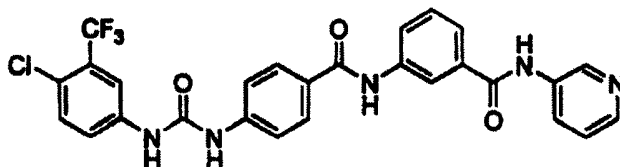
15

20

D1c. Kombinační způsob konverze ω -karboxyfenylmočoviny na ω -(arylkarbamoyl)fenylmočoviny

25

Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-pyridyl)karbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močoviny



30

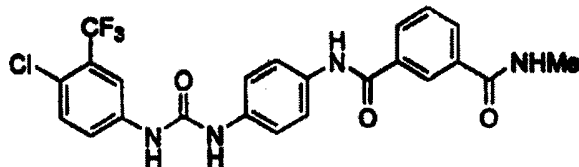
Směs *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močoviny (způsob C1f; 0,030 g, 0,067 mmol) a *N*-cyklohexyl-*N'*-(methylpolystyren)karbodiimidu (55 mg) v 1,2-dichlorethanu (1 ml) se nechá reagovat s roztokem 3-aminopyridinu v CH_2Cl_2 (1 M; 0,074 ml, 0,074 mmol). (V případě nerozpustnosti nebo zakalení se přidává malé množství DMSO). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 36 °C přes noc. Zakalená reakční směs se pak nechá reagovat s THF (1 ml) a v zahřívání se pokračuje po dobu 18 hodin. Výsledná směs se nechá reagovat s poly(4-(izokyanátomethyl)styren) (0,040 g) a výsledná směs se míchá při teplotě 36 °C po dobu 72 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Výsledný roztok se filtruje přes vrstvu silikagelu (1 g). Koncentrace za sníženého tlaku poskytne *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-pyridyl)karbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močovinu (0,024 g, 59%): TLC (70% EtOAc/30% hexan) $R_f = 0,12$.

40

D2. Konverze ω -karboalkoxyarylmočoviny na ω -karbamoylarylmočoviny

Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močoviny

5

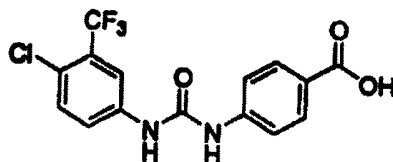


Do vzorku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-karbomethoxyfenyl)karboxyaminofenyl)močoviny (0,17 g, 0,34 mmol) se přidá methylamin (2 M v THF; 1 ml, 1,7 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močovina jako bílá pevná látka: Teplota tání 247 °C; TLC (100% EtOAc) R_f = 0,35.

D3. Konverze ω -karboalkoxyarylmočoviny na ω -karboxyarylmočoviny

15

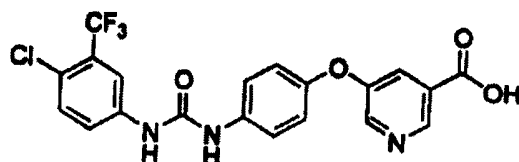
Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močoviny



Do kašovitě směsi *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonyl)fenyl)močoviny (způsob C1; 5,93 g, 15,3 mmol) v MeOH (75 ml) se přidá vodný roztok KOH (2,5 N, 10 ml, 23 mmol). Výsledná směs se zahřívá při refluxu po dobu 12 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou (50 ml), nechá reagovat s 1 N roztokem HCl a pH se upraví na 2 až 3. Výsledná pevná látka se spojí a suší za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močovina jako bílá pevná látka (5,05 g, 92%).

D4. Obecný způsob konverze ω -alkoxyesterů na ω -alkylamidy

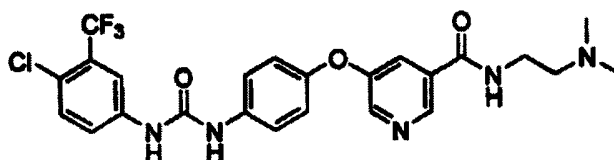
Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-(2-dimethylaminoethyl)-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny



Krok 1. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-karboxypyridyl)oxyfenyl)močoviny

N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyfenyl)močovina se připraví z 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu a 4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyanilinu (způsob A14, krok 2) analogicky podle způsobu C1a. Suspenze *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyfenyl)močoviny (0,26 g, 0,56 mmol) v MeOH (10 ml) se nechá reagovat s roztokem KOH (0,14 g, 2,5 mmol) ve vodě

(1 ml) a míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Výsledná směs se upraví na pH 5 1 N roztokem HCl. Výsledný precipitát se odstraní filtrací a promyje vodou. Výsledná pevná látka se rozpustí v EtOH (10 ml) a výsledný roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Tento postup se opakuje 2 s, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-((4-(3-(5-karboxypyridyl)oxy)fenyl)močovina (0,18 g, 71%).

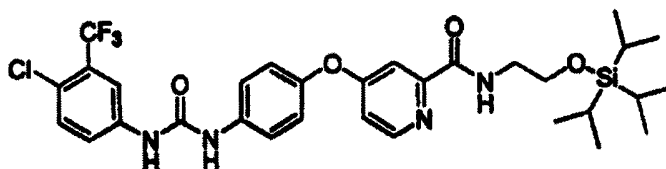


Krok 2. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-((4-(3-(5-(2-dimethylaminoethyl)karbamoyl)pyridyl)oxy)fenyl)močoviny

Směs *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-((4-(3-(5-karboxypyridyl)oxy)fenyl)močoviny (0,050 g, 0,011 mmol), *N,N*-dimethylethylendiaminu (0,22 mg, 0,17 mmol), HOBT (0,028 g, 0,17 mmol), *N*-methylmorfolinu (0,035 g, 0,28 mmol) a EDCI.HCl (0,032 g, 0,17 mmol) v DMF (2,5 ml) se míchá při pokojové teplotě přes noc. Výsledný roztok se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (50 ml) a vody (50 ml). Organická fáze se promyje vodou (35 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v minimálním množství CH₂Cl₂ (přibližně 2 ml). Výsledný roztok se nechá po kapkách reagovat s Et₂O, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-((4-(3-(5-(2-dimethylaminoethyl)karbamoyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina jako bílý precipitát (0,48 g, 84%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 6H), 3,26 (s, H), 7,03 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 522 ((*M*+H)⁺).

D5. Obecný způsob odstranění chránicí skupiny z *N*-(ω-silyloxyalkyl)amidů

Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hydroxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močoviny



Do roztoku *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močoviny (připravené analogickým způsobem jako v příkladu C1a; 0,25 g, 0,37 mmol) v bezvodém THF (2 ml) se přidá tetrabutylamoniumfluorid (1,0 M v THF; 2 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 minut, nechá reagovat s vodou (10 ml). Vodná směs se extrahuje EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v gradient 100% hexanu až 40% EtOAc/60% hexanu, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hydroxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina jako bílá pevná látka (0,019 g, 10%).

Sloučeniny uvedené níže v tabulkách jsou syntetizovány podle výše uvedených detailních experimentálních příkladů. Dále v příkladech 42-45, 49, 85-87, 89, 93, 95 a 96 se vztahují na sloučeniny podle vynálezu. Zbývající sloučeniny se vztahují na porovnávací sloučeniny.

Syntéza sloučenin podle vynálezu

(pro jednotlivé charakteristiky viz tabulky)

5

Příklad 1: 4-(3-*N*-methylkarbamoylfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A13. A podle způsobu C3 se 3-*tert*-butylanilin nechá reagovat s bis(trichlormethyl)uhličitanem, poté s 4-(3-*N*-methylkarbamoylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

10

Příklad 2: 4-Fluor-1-nitrobenzen a *p*-hydroxyacetofenon se nechá reagovat podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)-1-nitrobenzen. 4-(4-Acetylfenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje podle způsobu A13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin. A podle způsobu C3 se 3-*tert*-butylanilin nechá reagovat s bis(trichlormethyl) uhličitanem, poté s 4-(4-acetylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

15

Příklad 3: Podle způsobu C2d se 3-*tert*-butylanilin nechá reagovat s CDI, poté s 4-(3-*N*-methylkarbamoyl-4-methoxyfenoxy)anilinem, který se připraví podle způsobu A8, čímž se získá močovina.

20

Příklad 4: 5-*tert*-Butyl-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-*N*-Methylkarbamoylfenoxy)anilin, připravený podle způsobu A13, se nechá reagovat s izokyanátem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

25

Příklad 5: Podle způsobu C2d se 5-*tert*-butyl-2-methoxyanilin nechá reagovat s CDI, poté s 4-(3-*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilinem, který se připraví podle způsobu A8, čímž se získá močovina.

30

Příklad 6: 5-(4-Aminofenoxy)izoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A3. Podle způsobu 2d se 5-*tert*-butyl-2-methoxyanilin nechá reagovat s CDI, poté s 5-(4-aminofenoxy)izoindolin-1,3-dionem, čímž se získá močovina.

35

Příklad 7: 4-(1-Oxoizoindolin-5-yloxy)anilin se připraví podle způsobu A12. A podle způsobu 2d se 5-*tert*-butyl-2-methoxyanilin nechá reagovat s CDI, poté s 4-(1-oxoizoindolin-5-yloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

40

Příklad 8: 4-(3-*N*-Methylkarbamoylfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A13. A podle způsobu C2a se 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin nechá reagovat s CDI, poté s 4-(3-*N*-methylkarbamoylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

45

Příklad 9: 4-Hydroxyacetofenon se nechá reagovat s 2-chlor-5-nitropyridinem, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)-5-nitropyridin podle způsobu A3, krok 2. A podle způsobu A8, krok 4, se 4-(4-acetylfenoxy)-5-nitropyridin redukuje na 4-(4-acetylfenoxy)-5-aminopyridin.

50

2-Methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylizokyanát podle způsobu B1. Izokyanát se nechá reagovat s 4-(4-acetylfenoxy)-5-aminopyridinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

55

Příklad 10: 4-Fluor-1-nitrobenzen a *p*-hydroxyacetofenon se nechá reagovat podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)-1-nitrobenzen. 4-(4-Acetylfenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje podle způsobu A13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin. Podle způsobu C3 se 5-(trifluormethyl)-2-methoxybutylanilin nechá reagovat s bis(trichlormethyl)-uhličitanem, poté s 4-(4-acetylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 11: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid, který se připraví podle způsobu A2, krok 3a, nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4 použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C4 se 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin nechá reagovat s fosgenem, poté s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 12: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s amoniakem podle způsobu A2, krok 3b za vzniku 4-chlor-2-pyridinkarboxamidu. 4-Chlor-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4 použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C2a se 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin nechá reagovat s fosgenem, poté s 3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 13: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C2a se 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin nechá reagovat s CDI, poté s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 14: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s amoniakem podle způsobu A2, krok 3b, za vzniku 4-chlor-2-pyridinkarboxamidu. 4-Chlor-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C4 se 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin nechá reagovat s fosgenem, poté s 4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 15: Podle způsobu C2d se 5-(trifluormethyl)-2-methoxyanilin nechá reagovat s CDI, poté 4-(3-*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilinem, který se připraví podle způsobu A8, čímž se získá močovina.

Příklad 16: 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-methylanilin se připraví podle způsobu A5. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilinem se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenzylizokyanát podle způsobu B1. Izokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-methylanilinem podle způsobu C1c, čímž se získá močovina.

Příklad 17: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin se připraví podle způsobu A6. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenzylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenzylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 18: Podle způsobu A2, krok 4, se 5-amino-2-methylfenol nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 19: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s ethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-ethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 20: Podle způsobu A2, krok 4, 4-amino-2-chlorfenol se nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 21: 4-(4-Methylthiofenoxy)-1-nitrobenzen se oxiduje podle způsobu A19, krok 1, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A19, krok 2, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilin. Podle způsobu C1a se 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát nechá reagovat s 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 22: 4-(3-Karbamoylfenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje na 4-(3-karbamoylfenoxy)anilin podle způsobu A15, krok 4. A podle způsobu C1a se 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát nechá reagovat s 4-(3-karbamoylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 23: 5-(4-Aminofenoxi)izoindolin-1,3-dionem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 24: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N,N*-dimethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 25: 4-(1-Oxoizoindolin-5-yloxy)anilin se připraví podle způsobu A12. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se nechá reagovat s CDI, poté 4-(1-oxoizoindolin-5-yloxy)anilinem podle způsobu C2d, čímž se získá močovina.

- Příklad 26: 4-Hydroxyacetofenon se nechá reagovat s 4-fluornitrobenzenem podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)nitrobenzen, nitrobenzen se redukuje podle způsobu A13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin, který se konvertuje na hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxyanilinu podle způsobu A16. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s hydrochloridem 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxyanilinu podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.
- Příklad 27: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 4-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.
- Příklad 28: 5-(4-Aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A9. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.
- Příklad 29: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 3-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.
- Příklad 30: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s izopropylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-izopropyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.
- Příklad 31: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje podle způsobu D4, krok 2, s 4-(2-aminoethyl)morfolinem, čímž se získá amid.
- Příklad 32: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina

se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s methylaminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

5 Příklad 33: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxy)fenyl)močovina
10 se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s *N,N*-dimethylethylendiaminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

Příklad 34: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se podle způsobu D1c kopuluje s 3-aminopyridinem.

20 Příklad 35: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina, která se podle způsobu D1c kopuluje s *N*-(4-fluorfenyl)piperazinem.

25 Příklad 36: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se kopuluje s 4-fluoranilinem podle způsobu D1c.

35 Příklad 37: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se kopuluje s 4-(dimethylamino)anilinem podle způsobu D1c.

40 Příklad 38: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se kopuluje s 5-amino-2-methoxypyridinem podle způsobu D1c.

50 Příklad 39: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se kopuluje s 4-morfolinoanilinem podle způsobu D1c.

Příklad 40: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyloxyanilin podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyloxyanilinem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)-močovina, která se kopuluje s *N*-(2-pyridyl)piperazinem podle způsobu D1c.

Příklad 41: 4-(3-(*N*-Methylkarbamoyl)fenoxy)anilin se připraví podle způsobu A13. A podle způsobu C3 se 4-chlor-3-(trifluormethyl)anilin konvertuje na izokyanát a nechá reagovat s 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 42: 4-(2-*N*-Methylkarbamyl-4-pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A2. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-*N*-methylkarbamyl-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklady 43: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s amoniakem podle způsobu A2, krok 3b za vzniku 4-chlor-2-pyridinkarboxamidu. 4-Chlor-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4 za vzniku 4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinu. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 44: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s amoniakem podle způsobu A2, krok 3b, za vzniku 4-chlor-2-pyridinkarboxamidu. 4-Chlor-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, za vzniku 3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinu. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 45: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid, který se připraví podle způsobu A2, krok 3a, se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, za vzniku 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 46: 5-(4-Aminofenoxi)izoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A3. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)izoindolin-1,3-dionem, čímž se získá močovina.

Příklad 47: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-methylanilin se připraví podle způsobu A5. A podle způsobu C1c se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)izoindolin-1,3-dionem, čímž se získá močovina.

Příklad 48: 4-(3-(*N*-Methylsulfamoyl)fenyloxy)anilin se připraví podle způsobu A15. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 49: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin se připraví podle způsobu A6. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinem, čímž se získá močovina.

5

Příklad 50: Podle způsobu A2, krok 4, 5-amino-2-methylfenol se nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilinem, čímž se získá močovina.

10

Příklad 51: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s ethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-ethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-amino-fenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

15

Příklad 52: Podle způsobu A2, krok 4, se 4-amino-2-chlorfenol nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilin. Podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem, čímž se získá močovina.

20

25

Příklad 53: 4-(4-Methylthiofenoxy)-1-nitrobenzen se oxiduje podle způsobu A19, krok 1, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A19, krok 2, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilinem, čímž se získá močovina.

30

Příklad 54: 4-Brombenzensulfonylchlorid se nechá reagovat s methylaminem podle způsobu A15, krok 1, čímž se získá *N*-methyl-4-brombenzensulfonamid. *N*-Methyl-4-brombenzensulfonamid se kopuluje s fenolem podle způsobu A15, krok 2, čímž se získá 4-(4-(*N*-methylsulfamoyl)fenoxy)benzen. 4-(4-(*N*-Methylsulfamoyl)fenoxy)benzen se konvertuje na 4-(4-(*N*-methylsulfamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen podle způsobu A15, krok 3. 4-(4-(*N*-Methylsulfamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje na 4-(4-(*N*-methylsulfamoyl)fenoxy)anilin podle způsobu A15, krok 4. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

35

40

Příklad 55: 5-Hydroxy-2-methylpyridin se kopuluje s 1-fluor-4-nitrobenzenem podle způsobu A18, krok 1, čímž se získá 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Methylpyridin se oxiduje na karboxylovou kyselinu, esterifikuje podle způsobu A18, krok 2, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A18, krok 3, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin. Anilin se nechá reagovat s 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanátem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

45

50

Příklad 56: 5-Hydroxy-2-methylpyridin se kopuluje s 1-fluor-4-nitrobenzenem podle způsobu A18, krok 1, čímž se získá 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Methylpyridin se oxiduje na karboxylovou kyselinu, esterifikuje podle způsobu A18, krok 2, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A18, krok

55

3, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin. Anilin se nechá reagovat s 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanátem podle způsobu C1a, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-(2-(methoxykarbonyl)-5-pyridyloxy)fenzyl)močovina. Methylester se nechá reagovat s methylaminem podle způsobu D2, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-5-pyridyloxy)fenzyl)močovina.

Příklad 57: *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-aminofenzyl)močovina se připraví podle způsobu C1d. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-aminofenzyl)močovina se kopuluje s *mono*-methylizoftalátem podle způsobu D1a, čímž se získá močovina.

Příklad 58: *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-aminofenzyl)močovina se připraví podle způsobu C1d. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-aminofenzyl)močovina se kopuluje s *mono*-methylizoftalátem podle způsobu D1a, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonylfenzyl)karboxyaminofenzyl)močovina. A podle způsobu D2 se *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonylfenzyl)karboxyaminofenzyl)-močovina nechá reagovat s methylaminem, čímž se získá odpovídající methyamid.

Příklad 59: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N,N*-dimethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 60: 4-Hydroxyacetofenon se nechá reagovat s 4-fluornitrobenzenem podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxi)anilin, který se konvertuje na hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxi)anilinu podle způsobu A16. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanát nechá reagovat s 4-(4-acetylfenoxi)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 61: 4-(3-Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se připraví podle způsobu A13, krok 2. 4-(3-Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se kopuluje s 4-(2-aminoethyl)morfolinem podle způsobu A13, krok 3, čímž se získá 4-(3-(*N*-(2-morfolinylethyl)karbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen. A podle způsobu A13 krok 4 se 4-(3-(*N*-(2-morfolinylethyl)karbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen redukuje na 4-(3-(*N*-(2-morfolinylethyl)karbamoyl)fenoxi)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-(2-morfolinylethyl)karbamoyl)fenoxi)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 62: 4-(3-Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se připraví podle způsobu A13, krok 2. 4-(3-(Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se kopuluje s 1-(2-aminoethyl)piperidinem podle způsobu A13, krok 3, čímž se získá 4-(3-(*N*-(2-piperidylethyl)karbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen. A podle způsobu A13, krok 4, se 4-(3-(*N*-(2-piperidylethyl)karbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen redukuje na 4-(3-(*N*-(2-piperidylethyl)karbamoyl)fenoxi)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-(2-piperidylethyl)karbamoyl)fenoxi)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 63: 4-(3-Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se připraví podle způsobu A13, krok 2. 4-(3-Karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen se kopuluje s tetrahydrofurfurylaminem podle způsobu A13, krok 3, čímž se získá 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen. a pod-

le způsobu A13 krok 4, se 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen redukuje na 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

5

Příklad 64: 4-(3-Karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen se připraví podle způsobu A13, krok 2, 4-(3-Karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen se podle způsobu A13, krok 3, kopuluje s 2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidinem, čímž se získá 4-(3-(*N*-((1-methylpyrrolidinyl)methyl)karbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen. A podle způsobu A13 krok 4, se 4-(3-(*N*-((1-methylpyrrolidinyl)methyl)karbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen redukuje na 4-(3-(*N*-((1-methylpyrrolidinyl)methyl)karbamoyl)fenoxy)anilin. Podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-((1-methylpyrrolidinyl)methyl)karbamoyl)fenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

15

Příklad 65: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 4-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem, čímž se získá močovina.

20

Příklad 66: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s izopropylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-izopropyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, čímž se získá 4-(2-(*N*-izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

25

Příklad 67: *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močovina se připraví podle způsobu C1e. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D3, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karbonylfenyl)močovina. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močovina se kopuluje s 3-methylkarbamoylanilinem podle způsobu D1b, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl-fenyl)karbamoylfenyl)močovina.

30

35

Příklad 68: 5-(4-Aminofenoxi)-2-methylzindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A9. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)-2-methylzindolin-1,3-dionem, čímž se získá močovina.

40

Příklad 69: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 3-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem, čímž se získá močovina.

45

Příklad 70: 4-(2-(*N*-(2-Morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

50

Příklad 71: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s 4-(2-aminoethyl)morfolinem, čímž se získá amid.

Příklad 72: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s methylaminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

Příklad 73: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyl)oxy)fenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s *N,N*-dimethylethylendiaminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

Příklad 74: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s 2-hydroxyethylaminem podle způsobu A2, krok 3b, za vzniku 4-chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamidu. 4-Chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamid se nechá reagovat s triizopropylsilylchloridem, poté s 4-aminofenolem podle způsobu A17 za vzniku 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinu. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina.

Příklad 75: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 3-aminopyridinem podle způsobu D1c.

Příklad 76: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s *N*-(4-acetylfenyl)piperazinem podle způsobu D1c.

Příklad 77: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 4-fluoranilinem podle způsobu D1c.

Příklad 78: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyliizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 4-(dimethylamino)anilinem podle způsobu D1c.

Příklad 79: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s *N*-fenylethylendiaminem podle způsobu D1c.

5

Příklad 80: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 2-methoxyethylaminem podle způsobu D1c.

10

Příklad 81: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 5-amino-2-methoxypyridinem podle způsobu D1c.

15

Příklad 82: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s 4-morfolinoanilinem podle způsobu D1c.

20

Příklad 83: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s *N*-(2-pyridyl)piperazinem podle způsobu D1c.

25

Příklad 84: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s 2-hydroxyethylaminem podle způsobu A2, krok 3b, za vzniku 4-chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamidu. 4-Chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamid se nechá reagovat s triizopropylsilylchloridem, poté s 4-aminofenolem podle způsobu A17 za vzniku 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina.

30

Z močoviny se odstraní chránicí skupina podle způsobu D5, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hydroxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina.

35

Příklad 85: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A2. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

40

Příklad 86: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin se připraví podle způsobu A6. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinem, čímž se získá močovina.

45

Příklad 87: Podle způsobu A2, krok 4, se 4-amino-2-chlorfenol nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem, čímž se získá močovina.

50

55

Příklad 88: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s ethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-ethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 89: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid, který se připraví podle způsobu A2, krok 3a, se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, za vzniku 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 90: Podle způsobu A2, krok 4, se 5-amino-2-methylfenol nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilin. 4-Brom-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 91: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N,N*-dimethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 92: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 93: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 3-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 94: 4-(2-(*N*-(2-Morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A10. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylozokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 95: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A2. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 96: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin se připraví podle způsobu A6. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. Podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 97: Podle způsobu A2, krok 4, se 4-amino-2-chlorfenol nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem, který se připraví podle způsobu A2, krok 3b, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilin. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 98: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid, který se připraví podle způsobu A2, krok 3a, se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, za vzniku 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 99: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s ethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-ethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. Podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-ethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 100: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N,N*-dimethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylicyzokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 101: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid, který se připraví podle způsobu A2, krok 3a, se nechá reagovat s 3-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, za vzniku 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu. 2-Amino-3-methoxynaftalen se připraví podle způsobu A1. A podle způsobu C3 se 2-amino-3-methoxynaftalen nechá reagovat s bis(trichlormethyl)uhličitanem, poté s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem za vzniku močoviny.

Příklad 102: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A2. 5-*tert*-Butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin se připraví podle způsobu A4. 5-*tert*-Butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin se nechá reagovat s CDI, poté s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C2d, čímž se získá močovina.

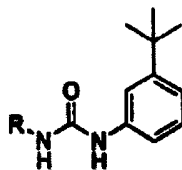
Příklad 103: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C2b reakce 3-amino-2-methoxychinolinu s CDI, poté s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem poskytne bis(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovinu.

Sloučeniny uvedené v tabulkách níže jsou syntetizovány podle výše podrobněji popsaných způsobů.

25 Tabulky

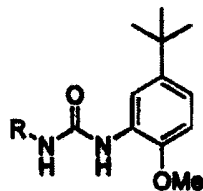
Sloučeniny uvedené v tabulkách 1 až 6 níže jsou připraveny podle obecných způsobů a podrobnějších postupů v příkladech uvedených výše. Jednotlivé charakteristiky jsou uvedeny v tabulkách.

Tabulka 1

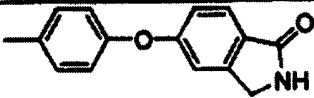
3-*tert*-butylfenylmočoviny

Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
1				0,22	50% EtOAc / 50% hexan	418 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0,58	50% EtOAc / 50% hexan	403 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133- 135		0,68	100% EtOAc	448 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d

Tabulka 2

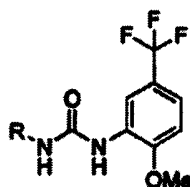
5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočoviny

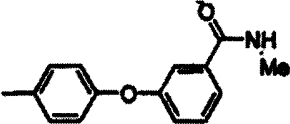
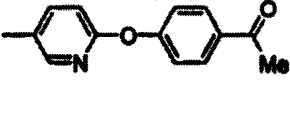
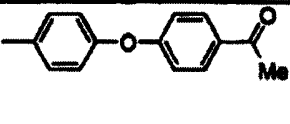
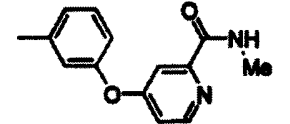
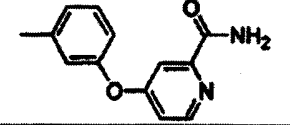
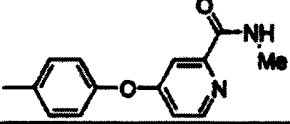
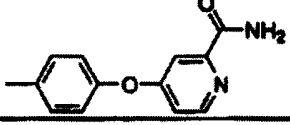
Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
4			5,93			448 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120- 122		0,67	100% EtOAc	478 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d
6				0,40	50% EtOAc / 50% hexan	460 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 C2d

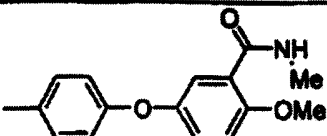
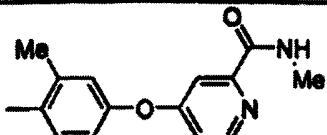
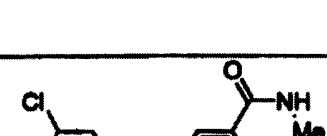
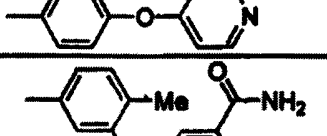
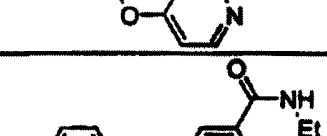
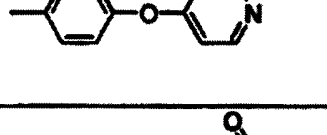
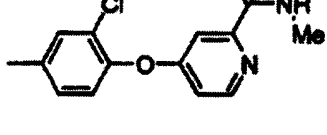
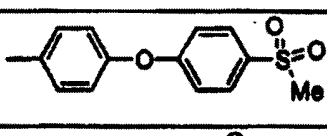
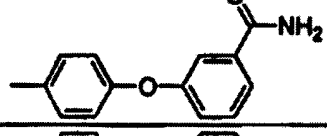
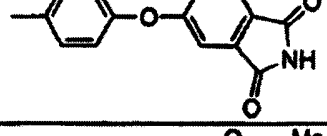
7				0,79	50% EtOAc / 50% hexan	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
---	---	--	--	------	--------------------------------	----------------------------------	------------

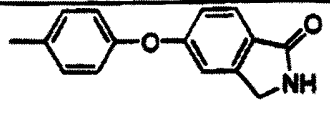
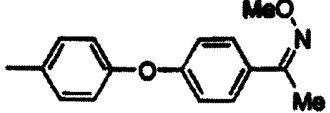
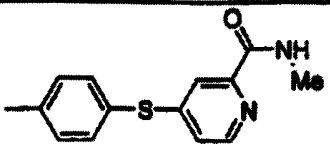
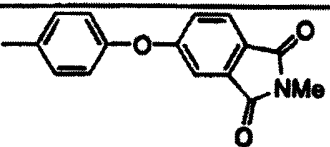
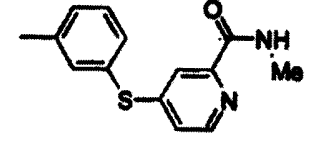
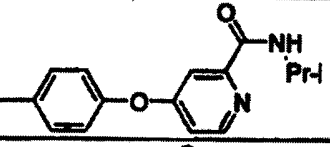
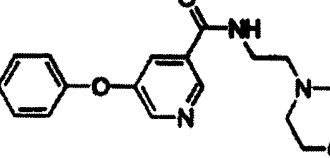
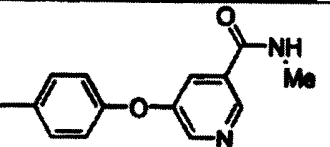
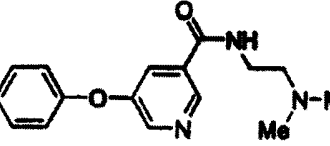
Tabulka 3

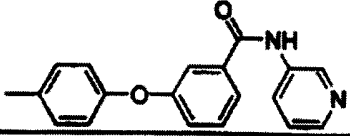
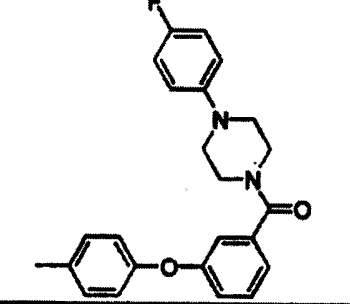
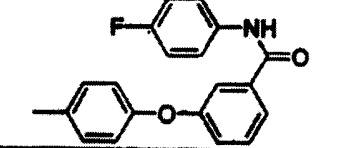
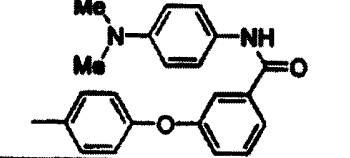
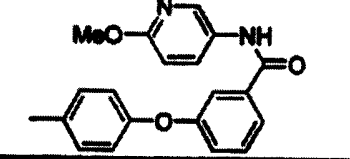
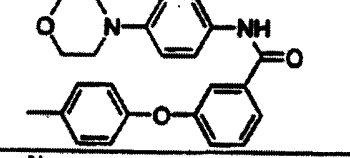
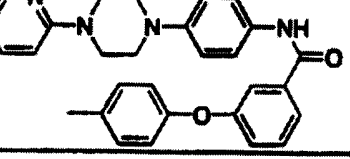
5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylmočoviny



Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
8		250 (dec)				460 (M+H)+ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0,54	10% MeOH / 90% CH ₂ Cl 2	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 krok 2, A8 krok 4, B1, C1a
10				0,33	50% EtOAc / 50% pet ether	445 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0,20	2% Et3N/ 98% EtOAc	461 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0,27	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0,62	100% EtOAc	461 (M+H)+ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0,40	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (FAB)	A2 C4

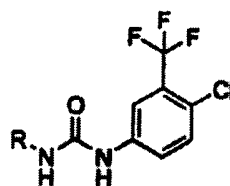
15		232-235		0,54	100% EtOAc	490 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
16		210-213		0,29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 B1 C1c
17		187-188		0,17	50% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
18				0,48	100% EtOAc	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 4, B1 C1a
19		194-196		0,31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
20		214-216		0,25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
21		208-210		0,30	50% EtOAc / 50% hexan	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190		0,30	70% EtOAc / 50% hexan	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15, krok 4, C1a
23				0,50	70% EtOAc / 30% hexan	472 (M+H)+ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205		0,13	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

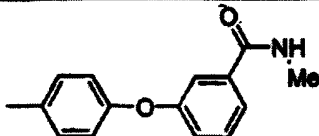
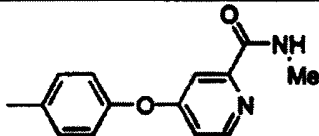
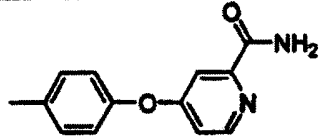
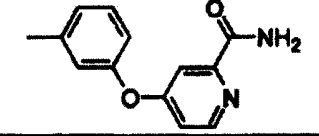
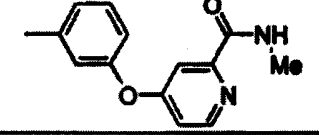
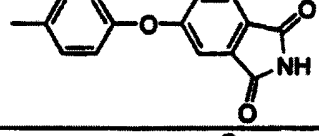
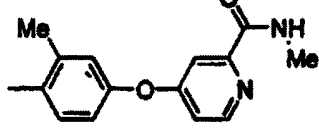
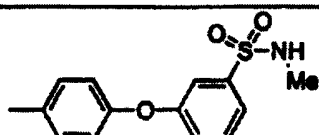
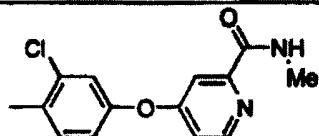
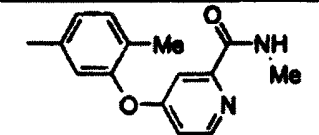
25				0,09	75% EtOAc / 25% hexan	458 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169-171		0,67	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 step1, A13 krok 4, A16, B1 C1a
27		218-219		0,40	50% EtOAc / 50% pet ether	477 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a
28		212-214		0,30	40% EtOAc / 60% hexan		A9 B1 C1a
29				0,33	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0,43	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
32		247-249		0,57	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
33		217-219		0,07	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4

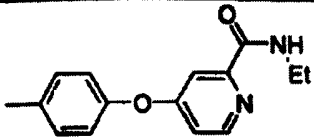
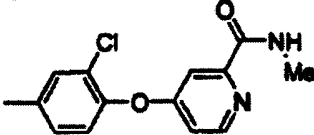
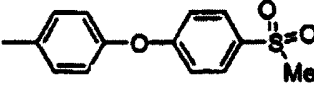
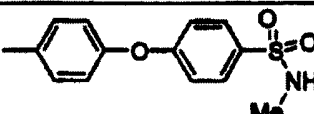
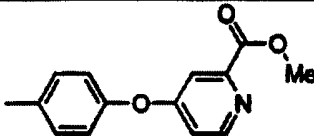
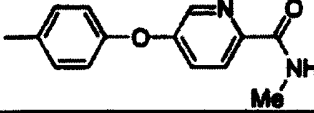
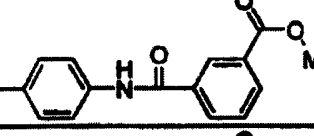
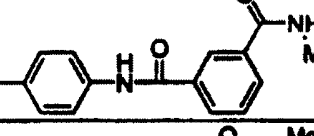
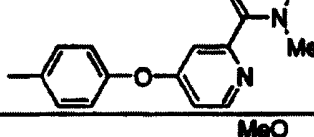
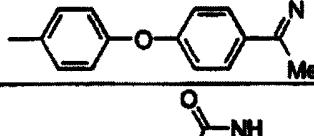
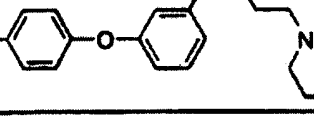
34				0,11	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
35				0,38	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
36				0,77	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
37				0,58	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
38				0,58	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
39				0,17	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
40				0,21	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c

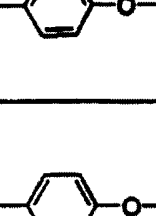
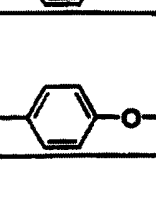
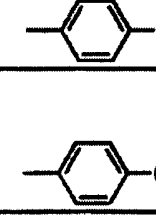
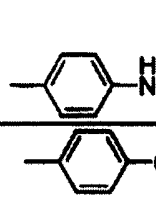
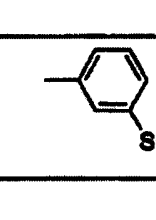
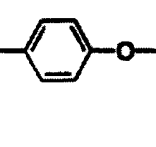
Tabulka 4.

3-(trifluormethyl)-4-chlorfenylmočoviny

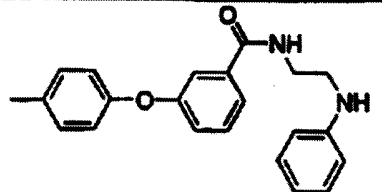
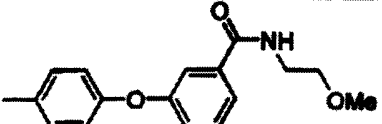
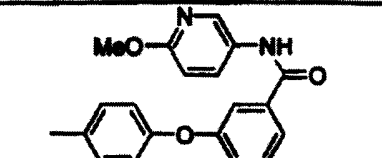
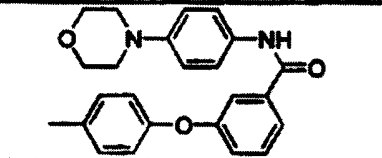
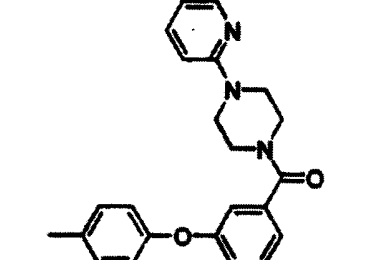
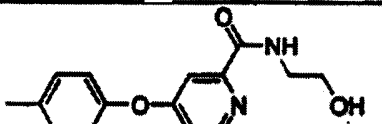


Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS (iontace)	Způsob syntézy
41		163- 165		0,08	50% EtOAc/ 50% pet ether	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0,06	50% EtOAc/ 50% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0,10	50% EtOAc/ 50% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0,25	30% EtOAc/ 70% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0,31	30% EtOAc/ 70% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176- 179		0,23	40% EtOAc/ 60% hexan	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a
47				0,29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	478 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206- 209					A15 C1a
49		147- 151		0,22	50% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0,54	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a

51		187-189		0,33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0,18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246-248		0,30	50% EtOAc/ 50% hexan	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196-200		0,30	70% EtOAc/ 30% hexan	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228-230		0,30	30% EtOAc/ 70% CH2Cl2	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56		238-245					
57		221-222		0,75	80% EtOAc/ 20% hexan	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58		247		0,35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0,09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0,64	50% EtOAc/ 50% pet ether		
61		195-197		0,39	10% MeOH/ CH2Cl2		A13 C1a

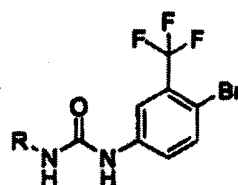
62		170-172	0.52	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a	
63		168-171	0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a	
64		176-177	0.35	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a	
65		130-133			487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
66		155				A2 C1a
67		225-229	0.23	100% EtOAc		C1e D3 D1b
68		234-236	0.29	40% EtOAc/ 60% hexan		A9 C1a
69			0.48	50% EtOAc/ 50% pet ether	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	
70			0.46	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	564 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A10 C1a

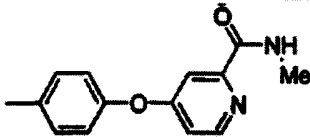
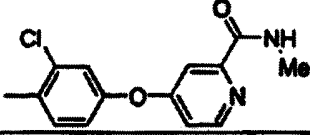
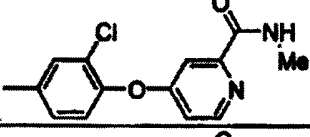
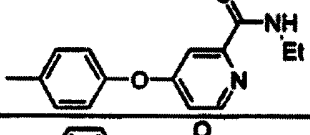
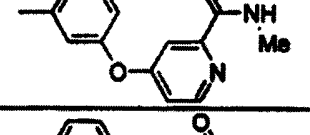
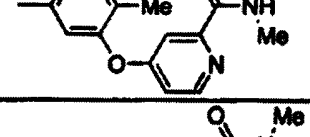
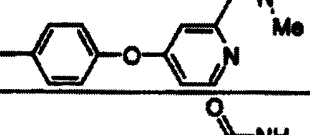
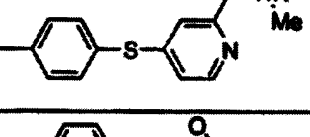
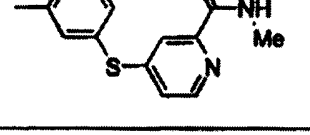
71		199-201		0.50	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
74		145-148					
75				0.12	70% EtOAc/ 30% hexan	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c

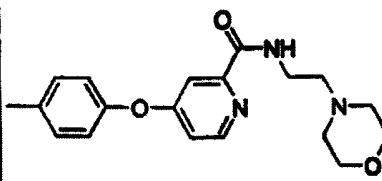
79				0,47	70% EtOAc/ 30% hexan	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0,18	70% EtOAc/ 30% hexan	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0,58	70% EtOAc/ 30% hexan	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0,37	70% EtOAc/ 30% hexan	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0,19	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c
84		179- 183					A2 A17 C1a D5

Tabulka 5.

3-(trifluormethyl)-4-bromfenylmočoviny

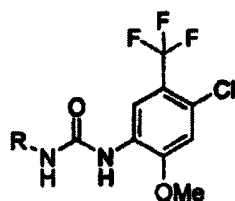


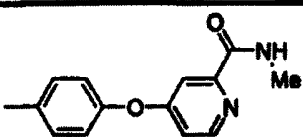
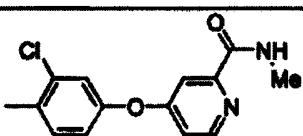
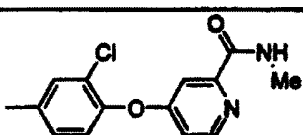
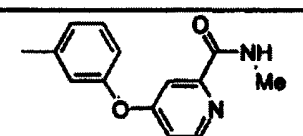
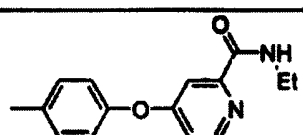
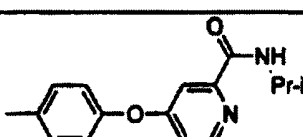
Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS (ionizace)	Způsob syntézy
85		186- 187		0,13	50% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
86		150- 152		0,31	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A6 B1 C1a
87		217- 219		0,16	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
88		183- 184		0,31	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
89				0,21	50% EtOAc/ 50% pet ether	511 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
90				0,28	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
91		214- 216		0,28	50% EtOAc/ 50% pet ether	522 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
92				0,47	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a
93				0,46	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a

94		145-150		0,41	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂		A10 B1 C1a
----	---	---------	--	------	---	--	------------------

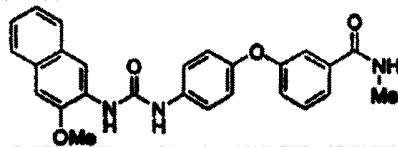
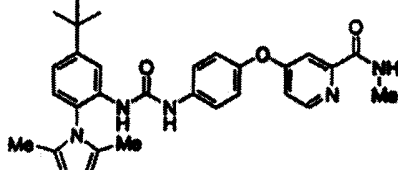
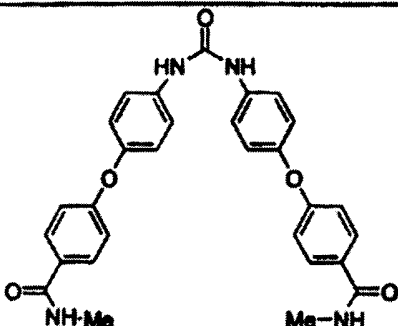
Tabulka 6.

5-(trifluormethyl)-4-chlor-2-methoxyfenylmočoviny



Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS (ionizace)	Způsob syntézy
95		140-144		0,29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0,39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220-221		0,25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0,27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0,52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a

Tabulka 7. Další močoviny

Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
101		162- 165					A1 A2 C3
102				0,10	50% EtOAc/ 50% hexan	442 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125- 130		0,24	40% EtOAc/ 60% hexan	512 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2b

Syntéza sloučeniny podle výše uvedených příkladů může být zopakována s podobnou úspěšností, pokud se nahradí genericky nebo specificky popsané reaktanty a/nebo podmínky reakce tohoto vynálezu uvedené ve výše popsaných příkladech.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z

4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočovina:

15

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

20

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina a

25

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močovina;

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridylthio)fenyl)-močovina,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močovina a

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močovina;

2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočovín:

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močovina,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kterou je její farmaceuticky přijatelná sůl vybraná ze skupiny sestávající z

a) bazických solí organických a anorganických kyselin vybraných ze skupiny sestávající z chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné, methansulfonové, trifluorsulfonové, benzensulfonové, *p*-toluensulfonové (tosylátová sůl), 1-naftalensulfonové, 2-naftalensulfonové, octové, trifluorooctové, jablečné, vinné, citronové, mléčné, oxalové, sukcinové, fumarové, maleinové, benzoové, salicylové, fenylloctové a mandlové kyseliny; a

b) kyselých solí organických a anorganickýchází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, amonných kationtů substituovaných alifatickou částí a amonných kationtů substituovaných aromatickou částí.

3. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

4. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající z

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

5 *N*-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny

10 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kterou je její farmaceuticky přijatelná sůl vybraná ze skupiny sestávající z

15 a) bazických solí organických a anorganických kyselin vybraných ze skupiny sestávající z chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné, methansulfonové, trifluorsulfonové, benzen-sulfonové, *p*-toluen-sulfonové (tosylátová sůl), 1-naftalensulfonové, 2-naftalensulfonové, octové, trifluorooctové, jablečné, vinné, citronové, mléčné, oxalové, sukcinové, fumarové, maleinové, benzoové, salicylové, fenylloctové a mandlové kyseliny; a

20 b) kyselých solí organických a anorganických bází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, amonných kationtů substituovaných alifatickou částí a amonných kationtů substituovaných aromatickou částí.

25 6. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 4 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

7. Použití sloučeniny podle nároku 1 vybrané ze skupiny sestávající z

30 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

35 *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

40 *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny a

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močoviny;

45 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

50 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

55 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridylthio)fenyl)-močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny a

5 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny;

2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

10 *N*-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny,

15 nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení rakovinového růstu buněk zprostředkovaného raf kinázou.

8. Použití sloučeniny podle nároku 1 vybrané ze skupiny sestávající z

20 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

25 *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

30 *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny a

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny;

35 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

40 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

45 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridylthio)fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny a

50 *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny;

2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení

i) karcinomu plic, pankreasu, štítné žlázy, močového měchýře, tlustého střeva,

ii) myeloidní leukémie nebo

iii) vilózního adenomu tlustého střeva.

9. Použití sloučeniny podle nároku 1 vybrané ze skupiny sestávající z

4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny a

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močoviny;

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridylthio)fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny a

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))-fenyl)močoviny;

2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenylmočoviny:

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení nádorů.

5

10. Použití sloučeniny podle nároku 4 vybrané ze skupiny sestávající z

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

10

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močoviny,

15

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

20

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny

nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení rakovinového růstu buněk zprostředkovaného raf kinázou.

25

11. Použití sloučeniny podle nároku 4 vybrané ze skupiny sestávající z

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

30

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-fenyl)močoviny,

35

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-močoviny,

40

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny

45

nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení

i) karcinomu plic, pankreasu, štítné žlázy, močového měchýře, tlustého střeva,

50

ii) myeloidní leukémie nebo

iii) vilózního adenomu tlustého střeva.

12. Použití sloučeniny podle nároku 4 vybrané ze skupiny sestávající z

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-
močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny,

N-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-
fenyl)močoviny,

N-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)-
močoviny,

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-
pyridyloxy)fenyl)močoviny, a

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-
pyridyloxy)fenyl)močoviny

nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení nádorů.

13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karba-
moyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovina.

14. Sloučenina podle nároku 1, kterou je *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-
methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina.

15. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje *N*-(4-chlor-3-(tri-
fluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)močovinu nebo její farmaceuticky
přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

16. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje *N*-(4-chlor-3-(
trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovinu nebo její
farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

17. Použití *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)-
močoviny nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení rakovinového růstu
buněk zprostředkovaných raf kinázou.

18. Použití *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyl-
oxy)fenyl)močoviny nebo její farmaceuticky přijatelné soli na přípravu léčiva na léčení rakovino-
vého růstu buněk zprostředkovaného raf kinázou.

Konec dokumentu
